



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenl gungsschrift**
⑩ **DE 198 10 879 A 1**

②① Aktenzeichen: 198 10 879.6
②② Anmeldetag: 13. 3. 98
②③ Offenlegungstag: 16. 9. 99

⑤① Int. Cl.⁶:
C 12 N 9/12
C 12 N 15/54
C 07 H 21/04
C 12 N 15/63
C 12 N 1/00
C 12 N 5/10
C 12 P 19/34
C 12 Q 1/68
// C12N 15/70(C12N
1/21,C12R 1:19)

DE 198 10 879 A 1

⑦① Anmelder:
Roche Diagnostics GmbH, 68305 Mannheim, DE;
Gesellschaft für Biotechnologische Forschung mbH
(GBF), 38124 Braunschweig, DE

⑦② Erfinder:
Villbrandt, Britta, Dipl.-Biol. Dr., 38102
Braunschweig, DE; Schomburg, Dietmar, Prof. Dr.,
50374 Erftstadt, DE; Frey, Bruno, Dipl.-Biol. Dr.,
82377 Penzberg, DE; Sobek, Harald, Dipl.-Biol. Dr.,
82377 Penzberg, DE; Ankenbauer, Waltraud,
Dipl.-Chem. Dr., 82377 Penzberg, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

⑤④ Polymerasenchimären

⑤⑦ Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Polyme-
rasenchimären, die aus Aminosäurefragmenten, die Do-
mänen repräsentieren, bestehen und die - im Hinblick auf
eine bestimmte Verwendung - vorteilhafte Eigenschaften
von natürlich vorkommenden Polymerasen in sich verei-
nen. Überraschenderweise konnte gezeigt werden, daß
die Domänen aus den unterschiedlichen Enzymen in der
Chimäre aktiv sind und ein kooperatives Verhalten zeigen.
Weiterhin ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung ein
Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Chi-
mären sowie die Verwendung dieser Chimären bei der
Synthese von Nukleinsäuren z. B. während der Polyme-
rase-Ketten-Reaktion. Ein weiterer Gegenstand der vorlie-
genden Erfindung ist ein Kit, der die erfindungsgemäßen
Polymerasenchimären enthält.

DE 198 10 879 A 1

Beschreibung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Polymerasenchimären, die aus Aminosäurefragmenten, die Domänen repräsentieren, bestehen und die – im Hinblick auf eine bestimmte Verwendung – vorteilhafte Eigenschaften von natürlich vorkommenden Polymerasen in sich vereinen. Überraschenderweise konnte gezeigt werden, daß die Domänen aus den unterschiedlichen Enzymen in der Chimäre aktiv sind und ein kooperatives Verhalten zeigen. Weiterhin ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Chimären sowie die Verwendung dieser Chimären bei der Synthese von Nukleinsäuren z. B. während der Polymerase-Ketten-Reaktion. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Kit, der die erfindungsgemäßen Polymerasenchimären enthält.

Nach Braithwaite, D.K. und Ito, J. (1993) Nucl. Acids Res. 21, 787–802 werden die DNA Polymerasen nach den Übereinstimmungen in ihren Aminosäuresequenzen in drei Hauptfamilien mit Unterklassen eingeteilt. Eine Zusammenfassung der gefundenen Motive und konservierten Aminosäuren geben Joyce, C.M. und Steitz; T.k (1994) Annu. Rev. Biochem. 63, 777–822. In Prokaryoten werden hauptsächlich drei Polymerasen unterschieden: Polymerase I, II und III. Diese Polymerasen unterscheiden sich untereinander bezüglich ihrer Funktion in der Zelle und bezüglich ihrer Eigenschaften. Die DNA Polymerase I gilt als Reparaturenzym, besitzt häufig sowohl 5'-3'- als auch 3'-5'-Exonukleaseaktivität. Polymerase II scheint die DNA Synthese zu erleichtern, die von einem beschädigten Matrizenstrang ausgeht und bewahrt daher Mutationen. Die Polymerase III ist das Replikationsenzym der Zelle, sie synthetisiert Nukleotide mit hoher Geschwindigkeit (ca. 30.000 per Minute) und gilt als sehr prozessiv. Polymerase III besitzt keine 5'-3'-Exonukleaseaktivität. Andere Eigenschaften von Polymerasen werden bedingt durch ihre Herkunft wie z. B. die Thermostabilität oder auch die Prozessivität.

Je nach Anwendung sind bestimmte Eigenschaften von Polymerasen wünschenswert. Für die PCR z. B. werden thermostabile, fidele – d. h. Polymerasen mit proofreading-Aktivität-prozessive und schnell synthetisierende Polymerasen bevorzugt. Bei der Sequenzierung werden Enzyme bevorzugt, die wenig zwischen Dideoxy- und Deoxy-Nukleotiden diskriminieren. Die Proofreading-Aktivität der Polymerasen hingegen, d. h. 3'-5'-Exonukleaseaktivität, ist bei der Sequenzierung nicht wünschenswert. Für manche Anwendungen, z. B. PCR, ist es wünschenswert, wenn die Polymerase keine oder wenig 5'-3'-Exonukleaseaktivität (5'-Nukleaseaktivität) aufweist.

Polymerasen können sich weiterhin unterscheiden in ihrer Fähigkeit RNA als Template zu akzeptieren, d. h. bezüglich ihrer Reversen Transkriptasen (RT)-Aktivität. Die RT-Aktivität kann von der Gegenwart an Mangan- und/oder Magnesium-Ionen abhängig sein. Oftmals ist es wünschenswert, wenn die RT-Aktivität der Polymerase von Mangan-Ionen unabhängig ist, weil die Lesegenauigkeit der Polymerase in Gegenwart von Mangan-Ionen sinkt. Polymerasen unterscheiden sich weiterhin in ihrer Prozessivität, die ebenfalls eine für viele Anwendungen wünschenswerte Eigenschaft darstellt.

Es besteht daher das Bedürfnis, Polymerasen bezüglich ihrer Eigenschaften im Hinblick auf eine bestimmte Anwendung zu optimieren. Dies wurde in der Vergangenheit oftmals durch das Einführen von Mutationen oder durch Deletion von Funktionen der Polymerasen erreicht.

So wurde z. B. das Ausschalten der 5'-3'-Exonukleaseaktivität sowohl durch das Einführen von Mutationen (Merkens, L. S. (1995) Biochem. Biophys. Acta 1264, 243–248) als auch durch Verkürzung erreicht (Jacobsen, H. (1974) Eur. J. Biochem. 45, 623–627; Barnes, W. M. (1992) Gene 112, 29–35). Die Diskriminierungsfähigkeit der Polymerasen gegenüber Dideoxy- und Deoxy-Nukleotiden wurde durch das Einführen von Punktmutationen herabgesetzt (Tabor s. und Richardson, C. C. (1995) Proc. Natl. Acad. Sci. 92, 6339–6343). Tabor und Richardson beschreiben die Konstruktion von Active-site-Hybriden.

Die Aufgabe, Polymerasen mit optimierten Eigenschaften bereitzustellen, wurde durch die vorliegende Erfindung erstmals durch das Herstellen von Polymerasenchimären durch den Austausch strukturell und funktionell voneinander unabhängiger Domänen gelöst. Als Domäne im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Bereiche zu verstehen, die alle essentiellen Zentren bzw. alle funktionell wichtigen Aminosäuren enthalten, so daß die Domäne ihre Funktion im wesentlichen behält. Es können daher auch nur Teile, d. h. funktionierende Fragmente von Domänen ausgetauscht werden. So können diese Domänen im Sinne der vorliegenden Erfindung als funktionelle Aminosäurefragmente bezeichnet werden. Die Chimäre kann darüber hinaus durch Mutationen oder Verkürzungen weiter verändert werden. Falls es vorteilhaft erscheint, können in die Chimäre Mutationen eingeführt werden, die ihre Eigenschaften im Hinblick auf die jeweilige Anwendung weiter optimieren. So können beispielsweise Mutationen eingeführt werden, die die Diskriminierungsfähigkeit der Polymerasen gegenüber Dideoxy- und Deoxy-Nukleotiden herabsetzt. Oder es können durch die Einführung von Mutationen oder durch Verkürzung erwünschte Eigenschaften wie z. B. die Prozessivität verstärkt oder eingeführt werden. Es können aber auch durch die Einführung von Mutationen oder durch Verkürzungen unerwünschte Eigenschaften ausgeschaltet werden, z. B. die 5'-Nukleaseaktivität.

Und somit sind Polymerasenchimären Gegenstand der vorliegenden Erfindung, die – im Hinblick auf eine bestimmte Verwendung – vorteilhafte Eigenschaften von natürlich vorkommenden Polymerasen in sich vereinen. Die erfindungsgemäßen Polymerasenchimären bestehen aus funktionellen Aminosäurefragmenten unterschiedlicher Enzyme, die vorzugsweise Domänen unterschiedlicher Enzyme repräsentieren. Überraschenderweise konnte gezeigt werden, daß die Domänen aus den unterschiedlichen Enzymen in der Chimäre aktiv sind und ein kooperatives Verhalten der Domänen untereinander zeigen. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind weiterhin generelle Verfahren zur Herstellung von Polymerasenchimären mit optimierten Eigenschaften. Durch diese erfindungsgemäßen Verfahren werden somit das Design einer Chimären aus einer beliebigen Kombinationen von Enzymen möglich, indem Domänen ausgetauscht werden. Weiterhin ist bevorzugt, daß die Wechselwirkungen in den Kontaktstellen der Domänen durch verschiedene Verfahren noch weiter aufeinander abgestimmt werden. Dadurch kann beispielsweise die Thermostabilität der Chimären erhöht werden. Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Kit zur Synthese von Nukleinsäuren, der eine erfindungsgemäße Chimäre enthält.

Für die PCR werden in der Praxis zunehmend thermostabile DNA Polymerasen mit Korrekturlesefunktion eingesetzt. Zur Amplifikation langer DNA Moleküle hat sich insbesondere das Einsetzen von Mischungen aus Taq Polymerase- und

thermostabiler Korrekturlese-DNA Polymerase (wie Pfu, Two, Vent Polymerase) bewährt. Es war daher weiterhin Gegenstand der vorliegenden Erfindung, die hohe Prozessivität und Thermostabilität der Taq Polymerase mit der 3'-5'-Exonukleaseaktivität einer anderen DNA Polymerase in einem Enzym zu vereinen. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher insbesondere thermostabile Polymerasenchimäre, die eine Prozessivität aufweisen, die mindestens der der Taq Polymerase entspricht, sowie eine geringen Fehlerrate beim Einbau der Nukleotide in die Polymerkette während der Amplifikation aufweisen durch das Vorhandensein einer 3'-5'-Exonuklease-Aktivität (Proofreading-Aktivität). Durch die Kombination dieser beiden Eigenschaften kann beispielsweise eine Chimäre generiert werden, die in der Lage ist, lange PCR Produkte zu machen, d. h. Nukleinsäurefragmente die größer sind als 2 kb. Die erfindungsgemäße Chimäre eignet sich ebenfalls für die Vervielfältigung kürzerer Fragmente.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher insbesondere eine Polymerasenchimäre, die zusammengesetzt ist aus funktionellen Aminosäurefragmenten von zwei unterschiedlichen Polymerasen, wobei die erste oder die zweite der Polymerasen 3'-5'-Exonukleaseaktivität aufweist und die Polymerasenchimäre sowohl 5'-3'-Polymeraseaktivität als auch 3'-5'-Exonukleaseaktivität aufweist. Die Polymerasen können natürlich vorkommende oder rekombinante Polymerasen sein. Die erfindungsgemäße Polymerasenchimäre kann aus funktionellen Aminosäurefragmenten von zwei oder mehr unterschiedlichen Polymerasen zusammengesetzt sein. Die erfindungsgemäße Polymerasenchimäre kann aus zwei oder mehreren funktionellen Aminosäurefragmenten der unterschiedlichen Polymerasen zusammengesetzt sein. Die Aminosäuresequenz des Fragmentes kann der natürlich vorkommenden Sequenz der Polymerase oder einer durch Mutationen veränderten Sequenz entsprechen.

Die Aminosäurefragmente, aus denen die Polymerasenchimäre zusammengesetzt ist, entsprechen bevorzugterweise jeweils funktionalen Polymerasendomänen der ersten oder zweiten Polymerase. Eine funktionale Polymerasendomäne im Sinne der vorliegenden Erfindung ist ein Bereich, der alle für die Aktivität essentiellen Aminosäuren beinhaltet.

Bevorzugt ist weiterhin, daß ein Teil der Aminosäurefragmente der Polymerasenchimären einem Teil der Aminosäuresequenz der Taq-Polymerase entspricht. Die Polymerase, deren 3'-5'-Exonukleaseaktivität aufweisende Domäne bzw. Aminosäurefragment in die Chimäre eingebaut wurde, kann beispielsweise eine Pol-I-Typ-Polymerase oder auch eine Pol-II-Typ-Polymerase sein. Vertreter der Pol-I-Typ-Polymerase mit 3'-5'-Exonukleaseaktivität sind z. B. *Escherichia coli* Polymerase I (Ec. I), *Salmonella* Polymerase I, *Bacillus* Polymerase I, *Thermosiphon* Polymerase I sowie die *Thermotoga neapolitana* Polymerase (Tnc). Vertreter der Pol-II-Typ-Polymerase mit 3'-5'-Exonukleaseaktivität sind z. B. die *Pyrococcus woessii* Polymerase (Pwo), *Pyrococcus furiosus* Polymerase (Pfu), *Thermococcus litoralis* Polymerase (Tli), *Pyrodictum abyssi*.

Die Taq DNA Polymerase aus *Thermus aquaticus* (Taq Polymerase), die *Escherichia coli* DNA Polymerase I (E. coli polI) und die *Thermotoga neapolitana* DNA Polymerase (Tnc Polymerase) sind bakterielle DNA Polymerasen der Familie A. Es sind DNA Polymerasen vom polI-Typ, da die verschiedenen enzymatischen Aktivitäten in relativ gleicher Weise in verschiedenen Domänen lokalisiert sind wie bei der E. coli polI. Die *Pyrococcus woessii* DNA Polymerase (Pwo Polymerase) ist, wie die *Thermococcus litoralis* DNA Polymerase (Vent™ Polymerase) und die *Pyrococcus furiosus* DNA Polymerase (Pfu Polymerase), eine archaebakterielle DNA Polymerase der Familie B.

Die Taq Polymerase ist beschrieben von Chien, A. et al. (1976) J. Bacteriol. 127, 1550-1557, Kaledin, A.S. et al. (1980) Biokhimiya 45, 644-651 und Lawyer, F.C et al. (1989) J. Biol. Chem. 264, 6427-6437. Ursprünglich wurde sie aus dem thermophilen Eubakterium *Thermus aquaticus* isoliert, später in E. coli kloniert. Das Enzym hat ein Molekulargewicht von 94 kDa und ist als Monomer aktiv. Die Taq Polymerase ist geeignet zum Einsatz in der Polymerasckettenreaktion (PCR), da sie eine hohe Thermostabilität (Halbwertszeit von 40 Minuten bei 95°C/5 Minuten bei 100°C) und eine hoch prozessive 5'-3'-DNA-Polymerase (Polymerisationsrate: 75 Nukleotide pro Sekunde) aufweist. Neben der Polymeraseaktivität wurde von Longley et al. (1990) Nucl. Acids Res. 18, 7317-7322 eine 5'-Nukleaseaktivität nachgewiesen. Das Enzym zeigt keine 3'-5'-Exonukleaseaktivität, so daß beim Einbau der vier Desoxyribonukleotidtriphosphate zur sukzessiven Verlängerung von Polynukleoidketten Fehler entstehen, die bei der Genamplifikation stören (Fehlerrate: 2×10^{-4} Fehler/Basc, Cha. R. S. und Thilly, W. G. (1993) PCR Methods Applic. 3, 18-29). Die Tertiärstruktur der Taq Polymerase ist seit 1995 bekannt (Kim et al., 1995, Korolev et al., 1995).

Die E. coli polI ist beschrieben in Kornberg, A. und Baker, T. A. (1992) DNA Replication, 2. Aufl., Freeman, New York, 113-165. Das Enzym hat ein Molekulargewicht von 103 kDa und ist als Monomer aktiv. Die E. coli polI besitzt 5'-Nuklease- und 5'-3'-DNA-Polymeraseaktivität. Im Gegensatz zur Taq Polymerase besitzt sie zusätzlich eine 3'-5'-Exonukleaseaktivität als Korrekturlesefunktion. Die E. coli polI und deren Klenow Fragment (Jacobsen, H. et al. (1974) Eur. J. Biochem. 45, 623-627) wurden vor der Einführung der Taq Polymerase für die PCR eingesetzt. Aufgrund ihrer geringen Thermostabilität sind sie jedoch weniger gut geeignet, da sie jeden Zyklus neu zugesetzt werden müssen. Die Tertiärstruktur des Klenow Fragmentes der E. coli polI ist seit 1983 bekannt (Brick, P. et al. (1983) J. Md. Biol. 166, 453-456, Ollis, D.L. et al. (1985) Nature 313, 762-766 und Beese, L.S. et al. (1993) Science 260, 352-355).

Die Tnc Polymerase wurde aus dem thermophilen Eubakterium *Thermotoga neapolitana* isoliert und später in E. coli kloniert. Die Aminosäuresequenz der Tnc Polymerase ist der *Thermotoga maritima* DNA Polymerase (Ultma™ Polymerase) ähnlich (persönliche Auskunft Dr. B. Frey). Sie weist hohe Thermostabilität, 5'-Nukleaseaktivität, 3'-5'-Exonukleaseaktivität und 5'-3'-DNA-Polymeraseaktivität auf. Ein Nachteil ist die geringere Polymerisationsrate verglichen mit der der Taq Polymerase. Die in der Aminosäuresequenz ähnliche Ultma™ Polymerase wird für die PCR verwendet, wenn hohe Genauigkeit benötigt wird. Von der Struktur der Tnc Polymerase ist bisher nur die Aminosäuresequenz bekannt (Boehringer Mannheim). Das Enzym ist jedoch homolog zur E. coli polI, so daß, obwohl die Tertiärstruktur nicht bekannt ist, die Möglichkeit des Homologiemodellings besteht.

Die Pfu Polymerase wurde aus dem hyperthermophilen, marinen Archäebakterium *Pyrococcus furiosus* isoliert. Sie weist hohe Thermostabilität (95% Aktivität nach einer Stunde bei 95°C), 3'-5'-Exonukleaseaktivität und 5'-3'-DNA-Polymeraseaktivität auf (Lundberg, K. S. et al. (1991) Gene 198, 1-6). Die Genauigkeit der DNA-Synthese ist ca. zehnmal höher als bei der Taq Polymerase. Sie wird für die PCR verwendet, wenn hohe Genauigkeit benötigt wird. Von der Struktur ist bisher nur die Aminosäuresequenz bekannt.

Die Pwo Polymerase (PCR Applications Manual (1995), Boehringer Mannheim GmbH, Biochemica, 28-32) wurde

ursprünglich aus dem hyperthermophilen Archaeobakterium *Pyrococcus woesei* isoliert und später in *E. coli* kloniert. Das Enzym hat ein Molekulargewicht von etwa 90 kDa und ist als Monomer aktiv. Die Pwo Polymerase besitzt eine höhere Thermostabilität als die Taq Polymerase (Halbwertszeit > 2 Stunden bei 100°C), eine hoch prozessive 5'-3'-DNA-Polymeraseaktivität und eine hohe 3'-5'-Exonukleaseaktivität, wodurch die Genauigkeit der DNA-Synthese erhöht wird. Das Enzym hat keine 5'-Nukleaseaktivität. Die Polymerisationsrate (30 Nukleotide pro Sekunde) ist geringer als bei der Taq Polymerase. Das Enzym wird in der PCR eingesetzt, wenn hohe Genauigkeit gefordert ist. Die Genauigkeit der DNA-Synthese ist mehr als 10 mal höher als bei Verwendung der Taq Polymerase.

In die Aminosäuresequenz der Polymerasenchimären können weiterhin Histidin-tags oder andere Reinigungshilfen für die verbesserte Aufreinigung eingebaut sein.

Zum Einfügen einer 3'-5'-Exonukleaseaktivität in die Taq Polymerase gibt es hauptsächlich vier Verfahren, die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind.

1. Das Einfügen des 3'-5'-Exonukleasebereiches einer anderen DNA Polymerase durch Austausch eines Molekülbereiches der Taq Polymerase

Dieser Ansatz ist insbesondere geeignet, da die Taq Polymerase homolog zur *E. coli* polI ist, die aus funktionell und strukturell voneinander unabhängigen Domänen besteht (Joyce, C.M., und Steitz, T.A. (1987) *TIBS*, 12, 288-292) und als Modell für andere PNA Polymerasen dienen kann (Joyce, C.M. (1991) *Curr. Opin. Struct. Biol.* 1, 123-129). Geeignet für den Austausch sind DNA Polymerasen, bei denen eine 3'-5'-Exonukleaseaktivität nachgewiesen ist, deren DNA-Sequenz bekannt ist und das für die 3'-5'-Exonukleaseaktivität kodierende Gen zugänglich ist. Für ein rationales Proteindesign anhand von Modellstrukturen ist es zusätzlich von Vorteil, daß der 3'-5'-Exonukleasebereich und der Polymerasebereich zur *E. coli* polI homolog ist. Der 3'-5'-Exonukleasebereich sollte sich vorzugsweise gut in die Struktur der *E. coli* polI einfügen und an den Polymerasebereich der Taq Polymerase anfügen. Eine aufgeklärte Tertiärstruktur mit zugänglichen Strukturdaten sowie hohe Thermostabilität des Proteins sind weitere Vorteile.

Folgende DNA Polymerasen sind daher beispielsweise geeignet:

a. *E. coli* polI

Die *E. coli* polI erfüllt, bis auf die Thermostabilität, alle oben aufgeführten Bedingungen. Die Tertiärstruktur des Klenow Fragmentes ist in der Brookhavendatenbank zugänglich und sie gehört, wie die Taq Polymerase, zur Familie A der DNA Polymerasen. Die Identität in der Aminosäuresequenz beträgt 32%. Bei Berücksichtigung der bekannten Domänenstruktur finden sich die größten Übereinstimmungen im N-terminalen und im C-terminalen Bereich der beiden Proteine (32% Identität in den 5'-Nukleasedomänen, 49% Identität in den Polymerasedomänen). Im Bereich der 3'-5'-Exonukleasedomäne weist die kürzere Taq Polymerase mehrere Deletionen auf (14% Identität in 3'-5'-Exonukleasedomäne und Zwischendomäne). Da die *E. coli* polI thermolabil ist und die Wechselwirkungen an der Grenzfläche zwischen den beiden Domänen im chimären Protein nicht mehr optimal sind, ist es wahrscheinlich, daß auch die Proteinchimäre geringere Thermostabilität als die Taq Polymerase aufweist. Diese kann durch nachträgliche Modifizierung von Aminosäuren an der Grenzfläche behoben werden.

b. Thermostabile DNA Polymerasen

Von den thermostabilen DNA Polymerasen mit 3'-5'-Exonuklease, die heute zur PCR eingesetzt werden, scheinen die Pwo Polymerase, die Pfu Polymerase, die VentTM Polymerase, die Tne Polymerase und die UITmaTM Polymerase zur Kombination mit der Taq DNA Polymerase geeignet. Die Gene sind (über die Firma Boehringer Mannheim) zugänglich von der Pwo Polymerase und der Tne Polymerase. Die Pfu Polymerase ist erhältlich von Stratagene Inc. Für ein rationales Proteindesign ist die Tne Polymerase aufgrund ihrer Homologie zur Taq Polymerase und *E. coli* polI gut geeignet. Bei der Verwendung der Pfu Polymerase sind Planungen nur anhand von Aminosäuresequenzalignments unter Berücksichtigung bekannter konservierter, für die Funktion essentieller Aminosäuren und Motive möglich.

2. Die Modifikation der Taq DNA Polymerase in der Zwischendomäne

Zum Einfügen einer 3'-5'-Exonukleaseaktivität müssen alle für die Aktivität essentiellen Aminosäuren in die Struktur eingefügt werden. Nach heutigem Kenntnisstand betrifft das besonders die drei Motive Exo I, Exo II und Exo III. Die essentiellen Motive müssen außerdem in geeigneter Art und Weise verknüpft werden, um in die für die Katalyse notwendige räumliche Lage gebracht zu werden.

Die Veränderung der Taq DNA Polymerase im Polymerasebereich ist ebenfalls möglich. Auch ein de novo Design von Polymerasen ist prinzipiell denkbar.

Die erfindungsgemäßen Chimären können weiterhin optimiert werden durch:

1. Entfernung der 5'-Nukleasedomäne (möglich auch proteolytisch) oder nachträgliche Inaktivierung der 5'-Nukleaseaktivität (beschrieben in Merckens, L. S. (1995) *Biochem. Biophys. Acta* 1264, 243-248)
2. Modifikation durch Punktmutationen oder Fragmentaustausch
3. Optimierung der Strukturen an den Grenzflächen der Chimären
4. Optimierung durch random Mutagenese und/oder random Rekombination mit anderen Polymerasegenen (molekulare Evolution).

Beispiele für erfindungsgemäße Polymerasenchimären sind die folgenden:

- Taq DNA Polymerase (M1-V307) E. coli DNA Polymerase (D355-D501) Taq DNA Polymerase (A406-E832)
- Taq DNA Polymerase (M1-P291) E. coli DNA Polymerase (Y327-K511) Taq DNA Polymerase (L416-E832)
- Taq DNA Polymerase (M1-P291) E. coli DNA Polymerase (Y327-H519) Taq DNA Polymerase (E424-E832); Punktmutation A643G; Ile 455 Val SEQ ID No.: 1
- Taq DNA Polymerase (M1-P291) E. coli DNA Polymerase (Y327-V536) Taq DNA Polymerase (L441-E832) 5
- Taq DNA Polymerase (M1-P291) E. coli DNA Polymerase (Y327-G544) Taq DNA Polymerase (V449-E832); SEQ ID No.: 2
- Taq DNA Polymerase (M1-P302) E. coli DNA Polymerase (K348-S365) Taq DNA Polymerase (A319-E347) E. coli DNA Poly (N450-T505) Taq DNA Polymerase (E410-E832);
- Taq DNA Polymerase (M1-V307) Tne DNA Polymerase (D323-D468) Taq DNA Polymerase (A406-E832); 10
- Taq DNA Polymerase (M1-P291) Tne DNA Polymerase (P295-1478) Taq DNA Polymerase (L416-E832)
- Taq DNA Polymerase (M1-P291) Tne DNA Polymerase (P295-E485) Taq DNA Polymerase (E424-E832); stille Mutation A1449C SEQ ID No.: 3
- Taq DNA Polymerase (M1-P291) Tne DNA Polymerase (P295-V502) Taq DNA Polymerase (L441-E832)
- Taq DNA Polymerase (M1-P291) Tne DNA Polymerase (P295-G510) Taq DNA Polymerase (V449-E832); stille Mutation C1767T SEQ ID No.: 4 15
- Taq DNA Polymerase (M1-P302) Tne DNA Polymerase (E316-D333) Taq DNA Polymerase (A319-E347) Tne DNA Polymerase (I381-M394) Taq DNA Polymerase (R362-L380) Tne DNA Polymerase (E415-T472) Taq DNA Polymerase (E410-E832);
- G308D/V310E/L352N/L356D/E401Y/R305D 20
- Taq DNA Polymerase (1-291) Pfu DNA Polymerase (V100-R346) Taq DNA Polymerase (E424-E832)
- Taq DNA Polymerase (1-291) Pfu DNA Polymerase (H103-S334) Taq DNA Polymerase (E424-E832); SEQ ID No.: 5
- Taq DNA Polymerase (1-291) Pfu DNA Polymerase (V100-F389) Taq DNA Polymerase (E424-E832)
- Taq DNA Polymerase (1-291) Pfu DNA Polymerase (V106-F389) Taq DNA Polymerase (V449-E832); SEQ ID No.: 6 25
- Taq DNA Polymerase (1-291) Pfu DNA Polymerase (M1-F389) Taq DNA Polymerase (V449-E832).

Von den oben genannten Polymerasenchimären wurden die folgenden näher untersucht:

- Taq DNA Polymerase (M1-P291) E. coli DNA Polymerase (Y327-H519) Taq DNA Polymerase (E424-E832); Punktmutation A643G; Ile 455 Val (Taq Ec1) SEQ ID No.: 1, 30
- Taq DNA Polymerase (M1-P291) E. coli DNA Polymerase (Y327-G544) Taq DNA Polymerase (V449-E832), (Taq Ec2) SEQ ID No.: 2
- Taq DNA Polymerase (M1-P291) Tne DNA Polymerase (P295-E485) Taq DNA Polymerase (E424-E832), stille Mutation A1449C (Taq Tne1) SEQ ID No.: 3 35
- Taq DNA Polymerase (M1-P291) Tne DNA Polymerase (P295-G510) Taq DNA Polymerase (V449-E832), stille Mutation C1767T (Taq Tne2) SEQ ID No.: 4
- Taq DNA Polymerase (1-291) Pfu DNA Polymerase (V100-R346) Taq DNA Polymerase (E424-E832), (Taq Pfu1) SEQ ID No.: 5 40
- Taq DNA Polymerase (1-291) Pfu DNA Polymerase (V100-F389) Taq DNA Polymerase (V449-E832), (Taq Pfu2) SEQ ID No.: 6.

Zur Auswahl geeigneter DNA Polymerasen werden multiple Aminosäuresequenzalignments verfügbarer Sequenzen von DNA Polymerasen und DNA bindenden Proteinen, zum Beispiel mit dem Programm GCG (Devereux et al., 1984, Nucl. Acids Res. 12, 387-395) erstellt. Zur Erstellung eines guten Alignments sind Sekundärstrukturvorhersagen, bekannte strukturbasierte Sequenzalignments, bekannte Motive und funktionell essentielle Aminosäuren sowie, phylogenetische Gesichtspunkte zu berücksichtigen. Bestehen die Proteine aus funktionell und strukturell unabhängigen Domänen, ist es sinnvoll, die Aminosäuresequenzalignments zunächst bezogen auf die einzelnen Domänen zu erstellen und erst danach zu einem vollständigen Sequenzalignments zusammenzufügen. 50

Werden homologe Sequenzen gefunden, deren Tertiärstruktur bekannt ist, so besteht die Möglichkeit, eine 3D-Modellstruktur aus dem homologen Protein abzuleiten. Zur Modellerstellung kann das Programm BRAGI (Reichelt und Schomburg, 1988, J. Mol. Graph. 6, 161-165) verwendet werden. Zur Energieminimierung der Strukturen einzelner Molekülbereiche sowie ganzer Moleküle kann das Programm AMBER (Weiner et al., 1984, J. Am. Chem. Soc. 106, 765-784) und zur Überprüfung der Güte des Modells, das Programm Procheck verwendet werden. Sind nur die α -Koordinaten der Struktur des Ausgangsproteins erhältlich, so kann die Struktur, zum Beispiel mit dem Programm O (Jones et al., 1991, Acta Cryst. A47, 110-119), rekonstruiert werden. Des weiteren besteht die Möglichkeit, in der Proteindatenbank unzugängliche, jedoch bereits als Stereobild veröffentlichte, α -Koordinaten, zu erhalten, indem das Stereobild eingescannt wird, die Koordinaten gepickt werden (zum Beispiel mit dem Programm Magick) und die z-Koordinaten berechnet werden (zum Beispiel mit dem Programm Stereo). Die Planung von Varianten kann anhand von Aminosäuresequenzalignments, anhand von 3D-Modellen oder anhand von experimentell ermittelten 3D-Strukturen erfolgen. 55

Die gentechnische Herstellung von Domänen austauschvarianten kann durch PCR-Mutagenese, nach der SOE-Methode (Horton et al. (1989) Gene 77, 61-68) oder nach der modifizierten Methode (siehe Schema unter Beispiele) mit Hilfe chemisch synthetisierter Oligodesoxynukleotide erfolgen. Die jeweiligen DNA-Fragmente werden auf einem Agarosegel aufgetrennt, isoliert und in den Ausgangsvektor ligiert. Als Ausgangsvektoren können für E. coli pUC Derivate mit geeigneten Promotoren verwendet werden wie pTE, pTaq, pPL, Bluescript. Die Plasmid-DNA wird in einen E. coli Stamm transformiert, zum Beispiel XL1-Blue, einige Klone werden gepickt und deren Plasmid-DNA isoliert. Möglich ist aber auch, die Verwendung anderer Stämme wie z. B. Nova Blue, BL21(DE), MC1000 etc. Selbstverständlich ist es 65

auch möglich, in anderen Organismen zu klonieren wie in Hefe-, Pflanzen-, Säugerzellen. Durch Restriktionsanalyse wird eine Vorauswahl an Klönen getroffen, deren Plasmid-DNA im modifizierten Bereich sequenziert wird.

Die Genexpression der Zielproteine kann bei vielen Plasmiden, zum Beispiel pBtaq, durch IPTG induziert werden. Bei der Herstellung vieler verschiedener Varianten ist es sinnvoll, ein universelles Aufreinigungsverfahren zu etablieren. Hierfür ist die Affinitätschromatographie an Ni-NTA (nickel-nitrilotriacetic acid) Agarose gut geeignet, die nach dem Anngen eines His-Tags an das Protein, zum Beispiel durch PCR, verwendet werden kann. Die Proteinkonzentrationen können mit dem Protein Assay ESL (Boehringer Mannheim) bestimmt werden und kontaminierende Nebenaktivitäten der Präparationen wie für die kommerziell erhältliche Taq Polymerase (Boehringer Mannheim) beschriebenen. Zur weiteren Charakterisierung der Varianten werden Polymerase-, Exonukleaseaktivitäts- und Thermostabilitätstests durchgeführt, sowie das jeweilige Temperaturoptimum bestimmt. Die Polymeraseaktivitäten der Chimären können in nichtradioaktiven Testsystemen, zum Beispiel durch Bestimmung, der Einbaurate von Dig-dUTP in DNase aktivierte Kalbshymus-DNA, oder in radioaktiven Testsystemen, zum Beispiel durch Bestimmung der Einbaurate von α -[32 P]dCTP in M13 mp9 ss-DNA, ermittelt werden. Zur Bestimmung der Temperaturoptima der Polymeraseaktivität der Chimären wird die Polymerasereaktion bei unterschiedlichen Temperaturen durchgeführt und es werden die Spezifischen Aktivitäten berechnet. Zur Bestimmung der Thermostabilitäten werden die Restaktivitäten, d. h. Prozent der Ausgangsaktivität ohne Hitzebehandlung, nach Hitzebehandlung ermittelt. Die 3'-5'-Exonukleaseaktivität kann durch den Abbau eines 5'-Dig-markierten Primers, der an einen DNA-Matrizenstrang annealt, von seinem 3'-Ende her, gezeigt werden. Die Korrektur von 3'-mismatched Primern und deren Verlängerung (proof-reading) kann gezeigt werden, indem falschgepaarte (mismatched) 5'-Dig-markierte Primer, die in der Erkennungssequenz eines Restriktionsenzymes (z. B. Eco RI) an einen Matrizenstrang annealen, verlängert werden. Nur bei einer Korrektur der Fehlpaarung durch das Enzym, ist eine Spaltung mit dem Restriktionsenzym möglich. Die Prozessivität kann durch Einsatz der Varianten in der PCR untersucht werden. Ist das Enzym nicht thermostabil genug für den Einsatz in der PCR, so kann eine PCR beim Temperaturoptimum als Verlängerungstemperatur unter sukzessiver Enzymzugabe durchgeführt werden. Die Exonukleaseaktivität der Chimären kann in einem radioaktiven Testsystem bestimmt werden. Dazu wurde eine bestimmte Menge der Chimären-Polymerasen (i. d. Regel 2.5 U) bei unterschiedlichen Temperaturen für 4 Stunden mit markierter DNA (5 μ g [3 H] DNA in den jeweiligen Testpuffern) inkubiert. Gegebenenfalls wurden dNTPs in unterschiedlichen Konzentrationen zugesetzt (0-0.2 mM). Nach Abstoppen der Reaktion wird die Freisetzung an radioaktiv markierten Nukleotiden bestimmt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist desweiteren die DNA-Sequenz der oben beschriebenen Polymerasenchimären. Insbesondere sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung die DNA-Sequenzen der SEQ.ID.No.: 1-6. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind desweiteren die Aminosäuresequenzen der oben beschriebenen Polymerase-Chimäre. Insbesondere sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung die Aminosäuresequenzen der SEQ.ID.No: 7-12.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die Vektoren, die die obengenannten DNA Sequenzen enthalten. Ein bevorzugter Vektor ist pBTaq (Plasmid pBtaq4_oligo 67 (Villbrandt (1995), Dissertation, TU Braunschweig)). Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die E. coli Stämme, insbesondere der Stamm Escherichia coli XL1-Blue, die den Vektor, der das Polymerase-Chimäre-Gen trägt, enthalten. Folgende Stämme wurden bei der DSM hinterlegt, Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH, Mascheroder Weg 1b, D-38124 Braunschweig:

- E. coli XL1 Blue \times pBTaqEc1: TaqEc1 DSM No. 12 053
- E. coli XL1 Blue \times pBTaqTne1: TaqTne1 DSM No. 12 050
- E. coli XL1 Blue \times pBTaqTne2: TaqTne2 DSM No. 12 051
- E. coli XL1 Blue \times pBTaqPfu1: TaqPfu1 DSM No. 12 052.

Die erfindungsgemäßen Polymerasenchimären eignen sich insbesondere für die Amplifikation von DNA-Fragmenten, z. B. für die Polymerase-Ketten-Reaktion. Eine weitere Anwendung ist beispielsweise die Sequenzierung von DNA-Fragmenten.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Kit zur Amplifikation von DNA-Fragmenten, der eine erfindungsgemäße Polymerasenchimäre enthält.

Kurze Beschreibung der Abbildungen

Abb. 1:

DNA-Sequenz der Taq DNA Polymerase (M1-P291) E. coli DNA Polymerase (Y327-H519) Taq DNA Polymerase (E424-E832): Punktmutation A643G; Ile455Val SEQ. ID No.: 1; sowie die entsprechende Aminosäuresequenz SEQ ID No.: 7.

Abb. 2:

DNA-Sequenz der Taq DNA Polymerase (M1-P291) E. coli DNA Polymerase (Y327-G544) Taq DNA Polymerase (V449-E832); SEQ ID, No.: 2; sowie die entsprechende Aminosäuresequenz SEQ ID No.: 8.

Abb. 3:

DNA-Sequenz der Taq DNA Polymerase (M1-P291) Tne DNA Polymerase (P295-E485) Taq DNA Polymerase (E424-E832); stille Mutation A1449C SEQ ID No.: 3; sowie die entsprechende Aminosäuresequenz SEQ ID No.: 9.

Abb. 4:

DNA-Sequenz der Taq DNA Polymerase (M1-P291) Tne DNA Polymerase (P295-GS10) Taq DNA Polymerase (V449-E832); stille Mutation C1767T SEQ ID No.: 4; sowie die entsprechende Aminosäuresequenz SEQ ID No.: 10.

Abb. 5:

DNA-Sequenz der Taq DNA Polymerase (1-291) Pfu DNA Polymerase (H103-S334) Taq DNA Polymerase (E424-E832); SEQ ID No.: 5; sowie die entsprechende Aminosäuresequenz SEQ ID No.: 11.

Abb. 6:

DNA-Sequenz der Taq DNA Polymerase (1-291) Pfu DNA Polymerase (V100-F389) Taq DNA Polymerase (V449-E832); SEQ ID No.: 6; sowie die entsprechende Aminosäuresequenz SEQ ID No.: 12.

Abb. 7:

Aufreinigung der Domänen austauschvariante TaqEc1 an Ni-NTA-Agarose Analyse auf einem mit Coomassieblau angefärbten 8%igen Polyacrylamidgel.

Bahnen 1, 8: Proteinmolekulargewichtsmarker Broad Range (200 kDa, 116,25 kDa, 97,4 kDa, 66,2 kDa, 45 kDa, 31 kDa)

Bahn 2: lösliche Proteine

Bahn 3: Säulendurchlauf

Bahn 4: Waschfraktion Puffer B

Bahn 5: Waschfraktion Puffer A

Bahnen 6, 7: Eluatfraktionen Puffer C

Proteinausbeute (OD₂₂₀) etwa 7 mg.

Abb. 8:

Bestimmung der Proteinreinheit: SDS-PAGE, Phast-System (10-15%); Silberfärbung MW: Proteinmolekulargewichtsmarker; NHis-TaqPol: Taq DNA Polymerase mit N-terminalem His-Taq; TaqEc1, TaqTnc1, TaqTnc2: Domänen austauschvarianten.

Abb. 9:

Spezifische Aktivitäten der Domänen austauschvarianten bei verschiedenen Temperaturen.

Abb. 10:

Test der Domänen austauschvarianten in der PCR unter sukzessiver Enzymzugabe, Extension bei 72°C.

Lambda-DNA (links): Größe der Zielsequenz = 500 bp,

Plasmid pa (rechts): Größe der Zielsequenz = 250 bp

Bahn 1: Taq DNA Polymerase (Fa. BM), 100 ng, 5 Units

Bahn 2: Domänen austauschvariante TaqEc1, 500 ng, 1,25 Units/Zyklus.

Bahn 3: Domänen austauschvariante TaqTnc1, 50 ng, 3,6 Units/Zyklus

Bahn 4: Domänen austauschvariante TaqTnc2, 50 ng, 3,5 Units/Zyklus

III: DNA-Längenstandard III (Fa. BM)

VI: DNA-Längenstandard VI (Fa. BM).

Ergebnis: Beim Einsatz der Domänen austauschvariante TaqTnc2 entstanden PCR-Produkte der richtigen Größe.

Abb. 11:

Test der Domänen austauschvarianten in der PCR unter sukzessiver Enzymzugabe, Extension bei 55°C.

Lambda-DNA (links): Größe der Zielsequenz = 500 bp

Plasmid pa (rechts): Größe der Zielsequenz = 250 bp

Bahn 1: Domänen austauschvariante TaqEc1, 500 ng, 6 Units/Zyklus

Bahn 2: Domänen austauschvariante TaqTnc1, 50 ng, 7,5 Units/Zyklus

III: DNA-Längenstandard III (Fa. BM)

VI: DNA-Längenstandard VI (Fa. BM).

Ergebnis: Beim Einsatz der Domänen austauschvariante TaqEc1 entstanden PCR-Produkte der richtigen Größe.

Abb. 12:

3'-5'-Exonuklease-Test Variante TaqEc1, Inkubation bei 72°C, Primer P1.

Abb. 13:

3'-5'-Exonuklease-Test - Variante TaqEc1, Inkubation bei 50°C, Primer P1 (links), Primer P2 (rechts).

Abb. 14:

Korrektur von 3'-mismatched Primern und deren Verlängerung - Variante TaqEc1 (3'-mismatch primer correction assay)

(-): ohne Restriktionsenzymverdau

(+): Restriktionsenzymverdau mit Eco RI.

Abb. 15:

Schematische Darstellung

Abbau von Primern am 3'-Ende (3'-5' exonuclease assay) und Korrektur von 3'-mismatched Primern und deren Verlängerung (3'-mismatch primer correction assay).

Abb. 16:

Schematische Darstellung: Vereinfachtes Ablaufschema, Abbau von Primern am 3'-Ende und Korrektur von 3'-mismatched Primern und Verlängerung.

Beispiel 1

Konstruktion und Klonierung

Etablierung eines universellen Aufreinigungsverfahrens

Zur Vereinheitlichung des Aufreinigungsprotokolls der Domänen austauschvarianten wurde die Affinitätschromatographie an Ni-NTA (nickel-nitrilotriacetic acid) Agarose verwendet. Dazu war es notwendig, vor der Herstellung der Proteinvarianten, ein His-Taq an die/in die Taq DNA Polymerase an-/einzufügen. Geplant und hergestellt wurden zwei verschiedene His-Taq-Varianten im Plasmid Pbtac4_oligo67 (Boehringer Mannheim). Die Variante NHis-TaqPol enthält ein N-terminales His-Taq, eine Enterokinasespaltstelle, um das His-Taq gegebenenfalls abzuspalten und ein Epitop zum Nachweis der His-Taq-Proteine mit Antikörpern (Quiagen). Sie wurde durch PCR von der EcoRI-Site bis zur PstI-Site hergestellt. Bei der N-terminalen Proteinsequenzierung konnten von der Variante NHis-TaqPol die zwanzig N-terminalen Aminosäuren als richtig bestätigt werden.

Sequenz: NHis-TaqPol

EcoRI Codon aus TaqPol

5' G AA TTC ATG AGG GGC TCG CAT CAC CAT CAC CAT CAC GCT GCT GAC GAT GAC GAT AAA ATG AGG GGC
3'

Met Arg Gly Ser His His His His His His Ala Ala Asp Asp Asp Asp Lys Met Arg Gly

MRGS-His epitope [Met-Arg-Gly-Ser-(His)₆] Enterokinase [(Asp)₄-Lys-X]

SEQ ID No.: 13: 5' G AA TTC ATG AGG GGC TCG CAT CAC CAT CAC CAT CAC GCT
GCT GAC GAT GAC GAT AAA ATG AGG GGC 3'

SEQ ID No.: 14: Met Arg Gly Ser His His His His His His Ala Ala Asp Asp Asp Asp Lys Met
Arg Gly

Die Variante 5DHis-TaqPol enthält ein His-Taq in einem flexiblen Loop der 5' Nukleasedomäne, zwischen Glydn 79 und Glycin 80 der Taq DNA Polymerase und wurde durch PCR-Mutagenese, von der EcoRI-Site bis zur PstI-Site, hergestellt.

Sequenz: 5DHis-TaqPol

SEQ ID No.: 15

SEQ ID No.: 16

5' GAG GCC TAC GGG CAT CAC CAT CAC CAT CAC GGG TAC AAG GCG 3'
Glu Ala Tyr Gly His His His His His His Gly Tyr Lys Ala

Die Korrektheit der Plasmid-DNA im jeweils modifizierten Bereich der beiden neuen Gene wurde durch DNA-Sequenzierung bestätigt. Beide modifizierten Gene wurden unter gleichen Bedingungen und in gleicher Höhe wie das Ausgangsprotein ohne His-Taq exprimiert, konnten gut über Ni-NTA-Agarose aufgereinigt werden und verhielten sich in der Standard-PCR wie die Taq Polymerase ohne His-Taq. Für die Aufreinigung der Domänen austauschvarianten wurde das N-terminale His-Taq verwendet.

Aminosäuresequenzalignments

Zur Planung der Domänen austauschvarianten wurden folgende Aminosäuresequenzalignments erstellt:

1. Tne-, E. coli I- und Taq DNA Polymerase
2. Pfu-, E. coli I- und Taq DNA Polymerase
3. Multiple Aminosäuresequenzalignments von DNA Polymerasen.

Die Alignments wurden bezogen auf einzelne Molekülbereiche (Domänen) mit dem Programm GCG erstellt und unter Berücksichtigung bekannter Sekundärstrukturen, Motive und essentieller Aminosäuren und unter Verwendung des

strukturbasierten Sequenzalignments der Sequenzen der 3'-5' Exonukleasedomäne des Klenow Fragmentes mit der entsprechenden Domäne der Taq DNA Polymerase (Abb. 2d in Kim et al. (1995) Nature 376; 612-616) zu dem vollständigen Sequenzalignments zusammengefügt.

Zur Auswahl der Ausgangsstruktur des Klenow Fragmentes für das Homologiemodelling wurden die damals zugänglichen Strukturen der E. coli DNA Polymerase I mit dem Programm Bragi im RMS-Fit verglichen: Klenow Fragment - dCMP Komplex (PDB-code: 1dpi), 2,8 Å (1987), Klenow Fragment - dCTP-Komplex (PDB-code: 1kfd) 3,9 Å (1993) und Klenow Fragment, D355A - DNA-Komplex (PDB-code: 1kln) 3,2 Å (1994).

Ausgewählt wurde die Struktur Klenow Fragment (PDB-code: 1kln). In den zwei Bereichen, in den Koordinaten fehlten, wurden zwei Loops eingebaut (Programm Bragi) und energieminiert (Programm Amber). Die Güte der Proteinstruktur wurde überprüft (Programm Procheck).

Erstellung von 3D-Modellen

Für den Molekülbereich der Taq DNA Polymerase, der die Aminosäuren 292-832 umfaßt, wurde ein 3D-Modell in Homologie zur Struktur des Klenow Fragmentes (PDB-code: 1kln) mit dem Programm Bragi erstellt. Die Modellierung umfaßte Aminosäureaustausche, Einführung von Insertionen und Deletionen, Energieminimierung der neuen Loopbereiche und Energieminimierung des gesamten Moleküls (Programm Amber).

Die Struktur der Taq DNA Polymerase war zum Zeitpunkt der Modellierungsarbeiten schon veröffentlicht, jedoch noch nicht in der Proteindatenbank zugänglich. Zur Erstellung eines Modells der Zwischendomäne der Taq DNA Polymerase, die der 3'-5' Exonukleasedomäne des Klenow Fragmentes entspricht (Aminosäuren 292-423) wurde ein Stereobild (Abb. 2c in Kim et al. (1995) Nature 376, 612-616) eingescannt, die (α -Koordinaten am Bildschirm (jeweils x- und y-Koordinaten für das linke und rechte Bild) gepickt (Programm Magick, (John Cristy, E. I. du Pont De Nemours and Company Incorporated)), die z-Koordinaten berechnet (Programm Stereo, (Collaborative Computational Project, Number 4 (1994) Acta Cryst. D50, 763-763)), die Proteinhauptkette unter Erzeugung eines poly-Alanins rekonstruiert (Programm O), Aminosäureaustausche durchgeführt (Programm Bragi) und eine Energieminimierung des gesamten Moleküls durchgeführt (Programm Amber). Das Modell der Aminosäurereste 292-423 (s. o.) wurde an das Modell der Polymerasedomäne (Aminosäuren 424-832) (s. o.) unter Berücksichtigung der Strukturalignments der Taq DNA Polymerase mit dem Klenow Fragment (Abb. 2b und 2c in Kim et al. (1995) Nature 376, 612-616) angefügt. Die gesamte Modellstruktur wurde energieminiert (Programm Amber) und die Güte der Modellstruktur überprüft (Programm Procheck, (Laskowski, R., A., et al. (1993) J. Appl. Cryst 26, 283-291)).

Von der Tne DNA Polymerase (Reste 297-893) wurde ein 3D-Modell in Homologie zur Struktur des Klenow Fragmentes (PDB-code: 1kln) erstellt. Die Modellierung umfaßte Aminosäureaustausche, Einführung von Insertionen und Deletionen (Programm Bragi), Energieminimierung der neuen Loopbereiche, Energieminimierung des gesamten Moleküls (Programm Amber) und Überprüfung der Güte der Modellstruktur (Programm Procheck).

Es wurden 20 Proteinvarianten geplant.

Bei Verwendung der F. coli polI und der Tne Polymerase anhand der erstellten 3D-Strukturmodelle, bei Verwendung der Pfu Polymerase anhand der erstellten Aminosäurealignments.

Gentechnische Herstellung oder Domänenaustauschvarianten

Das N-terminale His-Taq wurde durch PCR eingefügt und die Domänenaustauschvarianten wurden nach der modifizierten SOE-Methode (Horton et al. (1987) Gene 77, 61-68), dargestellt im Schema, mit Hilfe chemisch synthetisierter Oligodesoxynukleotide hergestellt.

Die jeweiligen DNA-Fragmente wurden auf einem Agarosegel aufgetrennt, mit dem QIAquick Gel Extraction Kit (Firma Qiagen) nach dem mitgelieferten Protokoll isoliert und bei den PCR-Reaktionen I bis IV in der nachfolgenden PCR-Reaktion eingesetzt oder bei der PCR-Reaktion V mit den beiden Restriktionsenzymen, deren Erkennungssequenz sich in den flankierenden Primern befanden (Eco RI und Pst I) nachgeschnitten. Die Ligation von DNA-Fragmenten und die Herstellung und Transformation von kompetenten XL1-Blue E. coli-Zellen durch Elektroporation erfolgte wie von Villbrandt (1995, Dissertation, TU Braunschweig) beschrieben. Es wurden einige Klone gepickt und deren Plasmid-DNA mit dem QIAprep Spin Plasmid Kit (Firma Qiagen) nach dem mitgelieferten Protokoll isoliert. Mikrobiologische Arbeitstechniken und die Rezepturen zur Herstellung von Flüssig- bzw. Plattenmedien sowie das Anlegen von Glycerinkulturen wurden, wie im Handbuch von Sambrook et al., (1989, Molecular cloning - a laboratory manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York) beschrieben, durchgeführt. Die Domänenaustauschvarianten konnten in gleicher Höhe wie das Ausgangsprotein exprimiert werden.

Beispiel 2

Aufreinigung (für eine Chimäre)

Aufreinigung der Domänenaustauschvarianten

Alle Domänenaustauschvarianten wurden nach dem gleichen Protokoll aus Escherichiacoli XL1-Blue isoliert. Die Fermentation erfolgte im 1-Liter-Maßstab in LB-Medium/100 mg/ml Ampicillin/12,5 mg/ml Tetracyclin/1 mM IPTG bei 37°C für 16 Stunden. Die Zellen wurden abzentrifugiert, in 20 ml Lysispuffer (50 mM Tris-HCL, pH, 8,5, 10 mM 2-Mercaptoethanol, 1 mM PMSF) aufgenommen, bei -70°C für mindestens 16 Stunden eingefroren und 10 Minuten mit Ultraschall behandelt. Die Zelltrümmer wurden abzentrifugiert und der steriltfiltrierte Überstand auf eine Ni-NTA (nikel-nitrilotriacetic add)-Agarose-Säule (Qiagen) mit einem Säulenvolumen von 3,5 ml ($r = 0,65$ cm, $h = 2,7$ cm) aufgetragen. Es wurde mit 40 ml Puffer A (20 mM Tris-HCL, pH 8,5, 100 mM KCl, 20 mM Imidazol, 10 mM 2-Mercaptoet-

hanol, 10% (v/v) Glycerin), anschließend mit 10 ml Puffer B (20 mM Tris-HCl, pH 8,5, 1 M KCl, 20 mM Imidazol, 10 mM 2-Mercaptoethanol, 10% (v/v) Glycerin) und nochmals mit 10 ml Puffer A gewaschen. Die Elution erfolgte mit 15 ml Puffer C (20 mM Tris-HCl, pH 8,5, 100 mM KCl, 100 mM Imidazol, 10 mM 2-Mercaptoethanol, 10% (v/v) Glycerin). Die Flußrate betrug 0,5 ml/Minute und die Fraktionsgröße 10 ml bei den Waschfraktionen und 1 ml bei den Elutionfraktionen. Die vereinigten Fraktionen wurden gegen Lagerpuffer (20 mM Tris-HCl, pH 8,6, 100 mM KCl, 0,1 mM EDTA, 1 mM DTT, 0,5% Tween 20, 50% Glycerin) dialysiert und 200 µg/ml Gelatine sowie Nonidet P40 in einer Endkonzentration von 0,5% zugesetzt. Die Proteinlösungen wurden bei -20°C aufbewahrt. Die Analyse der Aufreinigung der Domänenaustauschvariante TaqIc1 an Ni-NTA-Agarose wird in **Abb. 7** gezeigt.

Bestimmung der Proteinkonzentration

Die Proteinkonzentrationen wurden durch Messung der OD₂₈₀ und mit dem Protein Assay ESL (Boehringer Mannheim) bestimmt. **Abb. 8** zeigt die Bestimmung der Proteinreinheit: SDS-PAGE, Phast-System (10-15%); Silberfärbung.

Beispiel 3

Temperaturoptimum der Polymeraseaktivität der Chimären

Die Polymeraseaktivitäten der Chimären wurden in einem nicht-radioaktiven Testsystem bestimmt. Zum Abgleich der Werte wurde ein radioaktives Testsystem verwendet. Beim nicht-radioaktiven Testsystem wurde die Einbaurate von Dig-dUTP in DNase aktivierte Kalbsthymus-DNA bestimmt. Ein 50 µl Testmix enthielt 5 µl Puffermix (500 mM Tris-HCl, 150 mM (NH₄)₂SO₄, 100 mM KCl, 70 mM MgCl₂, 100 mM 2-Mercaptoethanol, pH 8,5), je 100 µM dATP, dCTP, dGTP, dTTP, 36 nM Dig-dUTP (Boehringer Mannheim), 12 µg Kalbsthymus-DNA (DNase aktiviert), 10 µg Rinderseerumalbumin und 2 µl chimäres Enzym, oder 0,02 Units Taq Polymerase, (Boehringer Mannheim), als Referenz in Verdünnungspuffer (20 mM Tris-HCl, pH 8,0, 100 mM KCl, 0,1 mM EDTA, 1 mM DTT, 200 µg/ml Gelatine, 0,5% Tween 20, 0,5% Nonidet P40, 50% Glycerin). Die Inkubation der Reaktionsansätze erfolgte für 30 Minuten bei verschiedenen Temperaturen. Die Reaktionen wurden auf Eis abgestoppt. Je 5 µl der Reaktionsansätze wurden in weiße membranbeschichtete Mikrotiterplatten (Pall BioSupport, SM04SBWP) pipettiert und 10 Minuten bei 70°C gebacken. Die Membran der Mikrotiterplatte wurde unter Verwendung der zugehörigen Absaugwanne (Pall BioSupport wie folgt behandelt: 100 µl Puffer 1 (1%iges Blocking Reagenz (Boehringer Mannheim) in 0,1 M Maleinsäure, 0,15 M NaCl, pH 7,5) auftragen, zwei Minuten inkubieren, durchsaugen, einmal wiederholen; 100 µl Puffer 2 (1 : 10 000 verdünnter Anti-Dig-AP-Fab-Fragment Antikörpern (Boehringer Mannheim) in Puffer 1) auftragen, zwei Minuten inkubieren, durchsaugen, einmal wiederholen; 200 µl Puffer 3 (Puffer 1 mit 0,3% Tween 20) unter Vakuum auftragen, einmal wiederholen; 200 µl Puffer 4 (0,1 M Tris-HCl, 0,1 M NaCl, 50 mM MgCl₂, pH 9,5) unter Vakuum auftragen; 50 µl Puffer 5 (1 : 100 verdünntes CSPD (Boehringer Mannheim) in Puffer 4) auftragen, fünf Minuten inkubieren, durchsaugen. Die Proben wurden im Luminometer (Microlumar LB 96P, Berthold oder Wallac Micro Beta Trilux) vermessen.

Beim radioaktiven Testsystem wurde die Einbaurate von α-³²P]dCTP in 1 µg M13 mp9 ss-DNA bestimmt. Ein 50 µl Testmix enthielt 5 µl Puffermix (670 mM Tris-HCl, 59 mM MgCl₂, 100 mM 2-Mercaptoethanol, 2% Tesit, 2 mg/ml Gelatine, pH 8,8), je 10 µM dATP, dGTP, dTTP, 5 µM CTP, 0,1 µCi [α-³²P]dCTP, 1 µg M13 mp 9 ss-DNA annealed mit 0,3 µg M13-Primer und 1 µl chimäres Enzym, oder 0,01 Units Taq Polymerase (Boehringer Mannheim), als Referenz in Verdünnungspuffer (20 mM Tris-HCl, pH 8,0, 100 mM KCl, 0,1 mM EDTA, 1 mM DTT, 200 µg/ml Gelatine, 0,5% Tween 20, 0,5% Nonidet P40, 50% Glycerin). Zur Herstellung der DNA-Primermischung wurden 277,2 µg M13 mp9 ss-DNA (Boehringer Mannheim) und 156 µg M13-Sequenzierprimer (17 mer) für 30 Minuten auf 55°C erhitzt und 30 Minuten bei Raumtemperatur abgekühlt. Die Inkubation der Reaktionsansätze erfolgte für 30 Minuten bei 65°C. Die Reaktionen wurden auf Eis abgestoppt. Je 25 µl der Reaktionslösungen wurden entnommen und in 250 µl 10% Trichloressigsäure (TCA)/0,01 M Natriumpyrophosphat (PP_i) pipettiert, durchmischt und 30 Minuten auf Eis inkubiert. Die Proben wurden über vorgewässerten GFC-Filtern (Whatman) abgesaugt, die Reaktionsgefäße mit 5% TCA/PP_i ausgewaschen und die Filter mindestens dreimal mit derselben Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen wurden die Filter in 5 ml Szintillationsflüssigkeit im β-Counter vermessen. Die Enzymproben wurden in Enzymverdünnungspuffer verdünnt. Von den Verdünnungen wurde jeweils 1-µl eingesetzt. Es wurden Doppel- oder Dreifachbestimmungen vorgenommen. Als Referenz wurde die Taq DNA Polymerase der Firma Boehringer Mannheim verwendet.

Eine Einheit (Unit) ist definiert als die Enzymmenge, die notwendig ist, um 10 nM Deoxyribonukleotidtriphosphat in säurefällbare DNA bei 65°C in 30 Minuten einzubauen. Zur Ermittlung der Standardwerte wurden je 2 µl der Gesamt-mischung auf einen trockenen Filter pipettiert und getrocknet. Der Null-Wert wurde ermittelt, indem Proben ohne Enzym mitinkubiert und identisch gewaschen wurden.

Die Bestimmung der Temperaturoptima erfolgte mit dem nicht-radioaktiven DNA Polymerasetest bei verschiedenen Temperaturen.

Spezifische Aktivitäten bei verschiedenen Temperaturen

Enzym	Temperatur [°C]					
	25	37	50	60	72	80
TaqPol (BM)	0,0	0,0	5764,4	8489,1	50000,0	57986,1
NHis-TaqPol	0,0	0,0	5616,1	12165,2	60843,7	74784,4
TaqEc1	704,9	10353,4	50066,5	41034,4	2677,5	1016,2
TaqTne1	0,0	2559,4	15967,0	18900,4	1100,0	0,0
TaqTne2	747,2	5180,2	23549,6	30627,3	64139,1	28727,4

Beispiel 4

Temperaturstabilität der Polymeraseaktivität der Chimären

Die Bestimmung der Thermostabilität erfolgte durch Erhitzen der Reaktionsansätze auf 80°C und 95°C für jeweils eine, drei oder sechs Minuten mit anschließender Bestimmung der Restaktivitäten mit dem nicht-radioaktiven DNA Polymerasetest (siehe Abb. 9).

Tabelle

Restaktivitäten [Prozent der Ausgangsaktivität ohne Hitzebehandlung] bei 72°C der Taq DNA Polymerase (TaqPol), der Taq DNA Polymerase mit HisTaq (HHis-TaqPol) und der drei Domänenaustauschvarianten (TaqEc1, TaqTne1, TaqTne2) nach der Hitzebehandlung (Einbau von Dig-dUTP in DNase aktivierte Kalbsthymus-DNA)

Enzym	1 Min 80°C	3 Min 80°C	6 Min 80°C	1 Min 95°C	3 Min 95°C	6 Min 95°C
TaqPol	100	100	100	100	100	100
NHis-TaqPol	100	100	100	100	100	100
TaqEc1	0	0	0	0	0	0
TaqTne1	16	0	0	0	0	0
TaqTne2	100	100	100	92	0	0

Beispiel 5

PCR unter sukzessiver Enzymzugabe

Die Polymerasenchimären wurden in der PCR unter sukzessiver Enzymzugabe getestet. Die Extension erfolgte bei 72°C (Abb. 10) und bei 55°C (Abb. 11). Der Reaktionsansätze mit einem Reaktionsvolumen von 100 µl enthielten jeweils 1 ng Lambda-DNA oder pa-Plasmid-DNA (Fa. BM), je 1 µM Primer (25-mer), je 200 µM jedes dNTP's und Standard-PCR-Puffer mit MgCl₂ (Boehringer Mannheim). Die Reaktionsbedingungen waren:

Für Extension bei 72°C: 1 Minute 94°C/30 Sekunden 50°C/1 Minute 72°C//125 Zyklen, 2 Minuten 94°C vor und 7 Minuten 72°C nach der PCR-Reaktion. Die Zugabe von 0,5 µl der Domänenaustauschvarianten pro Zyklus erfolgte jeweils bei 50°C.

Für Extension bei 55°C: 1 Minute 95°C/30 Sekunden 50°C/1 Minute 55°C//25 Zyklen, 2 Minuten 95°C vor und 7 Minuten 55°C nach der PCR-Reaktion. Die Zugabe von 0,5 µl der Domänenaustauschvarianten pro Zyklus erfolgte jeweils bei 50°C.

Beispiel 6

3'-5' Exonuklease-Test – Variante TaqEc1

Die Proben wurden mit einem 5'-Dig-markierten Primer, der an einen DNA-Matrizenstrang annealt, in Abwesenheit von Nukleotiden inkubiert. Ein 10 µl Testmix enthält 1 µl Puffer (100 mM Tris-HCL, 15 mM MgCl₂, 500 mM KCl, 0,1 mg/ml Gelatine, pH 8,3), 1 µl Enzym TaqEc1 (500 Einheiten/µl), 1 pMol Matrizenstrang (50mer, siehe Schema) und je 500 fMol 5'-Dig-markierten Primer P1 (matched, 23mer, siehe Schema) oder P2 (mismatched, 23mer, siehe Schema). Die Inkubation der Reaktionsansätze erfolgte bei 50°C mit unterschiedlicher Inkubationsdauer. Die DNA-Fragmente

wurden auf einem 12,5%igen Acrylamidgel (SequaGel-Kit, Firma Medco) aufgetrennt und durch Kontaktblot auf eine Nylonmembran (Boehringer Mannheim) übertragen. Die Nylonmembran wurde wie folgt behandelt: 100 ml Puffer 1 (1%iges Blocking Reagenz (Boehringer Mannheim) in 0,1 M Maleinsäure, 0,15 M NaCl, pH 7,5), 30 Minuten Inkubation; 100 ml Puffer 2 (1 : 10 000 verdünnter Anti-Dig-AP-Fab-Fragment Antikörper (Boehringer Mannheim) in Puffer 1), 30 Minuten Inkubation; je 135 ml Puffer 3 (Puffer 1 mit 0,3% Tween 20), dreimal für 30 Minuten waschen; 50 ml Puffer 4 (0,1 M Tris-HCl, 0,1 M NaCl, 50 mM MgCl₂, pH 9,5), 5 Minuten Inkubation; 50 ml Puffer 5 (1 : 1000 verdünntes CPD-Star (Boehringer Mannheim) in Puffer 4), 5 Minuten Inkubation. Die Nylonmembran wurde auf Watman-Papier getrocknet und zur Chemilumineszenz-Detektion für 30 bis 60 Minuten auf einem Chemilumineszenzfilm (Boehringer Mannheim) exponiert. Beim Vorhandensein einer 3'-5' Exonuklease wird der Abbau des Primer am 3'-Ende sichtbar (siehe Abbildungen). Als Negativkontrolle wurde die Taq Polymerase mit HisTaq (NHIS-TaqPol), und als Positivkontrolle die UITma DNA Polymerase verwendet. Bei beiden Kontrollenzymen erfolgte die Inkubation der Reaktionsansätze bei 72°C. Für die UITma DNA Polymerase wurde der vom Hersteller angegebene Reaktionspuffer verwendet. **Abb. 12 und 13** zeigen, den 3'-5'-Exonuklease-Test-Variante TaqEc1.

Beispiel 7

Korrektur von 3'-mismatched Primern und deren Verlängerung – Variante TaqEc1 (3'-mismatch primer correction assay)

Dig-markierte Primer, die an einen Matrizenstrang (50 mer, siehe Schema) annealen wurden in vier verschiedenen Experimenten verlängert. Primer waren ein matched Primer (P1, 23 mer, siehe Schema) und zwei verschiedene mismatched Primer (P2, P3, 23 mer, siehe Schema), die in der Erkennungssequenz des Restriktionsenzymis Eco RI annealen. Ein 20 µl Testmix enthielt 1 µl Puffer (100 mM Tris-HCl, 15 mM MgCl₂, 500 mM KCl, 0,1 mg/ml Gelatine, pH 8,3), 1 µl Enzym TaqEc1 (500 Einheiten/µl), je 10 µM dATP, dCTP, dGTP, dTTP, 1 pMol Matrizenstrang und je 500 fMol 5'-Dig-markierten Primer P1 (matched) oder P2 (mismatched) oder P3 (mismatched). Die Reaktionsansätze wurden für 60 Minuten bei 50°C inkubiert und danach für 5 Minuten bei 95°C erhitzt. Je 10 µl wurden entnommen und mit je 10 Einheiten Eco RI für 30 Minuten bei 37°C gespalten. Die DNA-Fragmente wurden auf einem 12,5%igen, Acrylamidgel (SequaGel-Kit, Firma Medco) aufgetrennt und durch Kontaktblot auf eine Nylonmembran (Boehringer Mannheim) übertragen. Die Nylonmembran wurde wie oben beschrieben behandelt und für 30 bis 60 Minuten auf einem Chemilumineszenzfilm (Boehringer Mannheim) exponiert. Bei der Verwendung des matched Primer resultiert der Verdau mit Eco RI in einem 28 bp und einem 18 bp Fragment. Die mismatched Primer liefern dieses Ergebnis nur dann, wenn mismatched Nukleotide durch matched Nukleotide ersetzt werden (siehe **Abb. 14**).

SEQUENZPROTOKOLL

(1) ALLGEMEINE ANGABEN:

(i) ANMELDER:

(A) NAME: Boehringer Mannheim GmbH
(B) STRASSE: Sandhoferstr. 116
(C) ORT: Mannheim
(E) LAND: DE
(F) POSTLEITZAHL: 68305
(G) TELEFON: 06217595482
(H) TELEFAX: 06217594457

(ii) BEZEICHNUNG DER ERFINDUNG: Polymerasenchimaeren

(iii) ANZAHL DER SEQUENZEN: 14

(iv) COMPUTER-LESBARE FASSUNG:

(A) DATENTRÄGER: Floppy disk
(B) COMPUTER: IBM PC compatible
(C) BETRIEBSSYSTEM: PC-DOS/MS-DOS
(D) SOFTWARE: PatentIn Release #1.0, Version #1.30 (EPA)

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 1:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

(A) LÄNGE: 2733 Basenpaare
(B) ART: Nucleotid
(C) STRANGFORM: Einzelstrang
(D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Genom-DNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 1:

ATGAGGGGCT CGCATCACCA TCACCATCAC GCTGCTGACG ATGACGATAA AATGAGGGGC 60
ATGCTACCGC TATTTGAGCC CAAGGGCCGG GTCCTCCTGG TCGACGGCCA CCACCTGGCC 120 45
TACCGCACCT TCCACGCCCT GAAGGGCCTC ACCACCAGCC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCG 180
GTCTACGGCT TCGCCAAGAG CCTCCTCAAG GCCCTCAAGG AGGACGGGGA CGCGGTGATC 240 50
GTGGTCTTTG ACGCCAAGGC CCCCTCCTTC CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAAGGCG 300
GGCCGGGCCC CCACGCCGGA GGA CTTTCCC CGGCAACTCG CCCTCATCAA GGAGCTGGTG 360 55
GACCTCCTGG GGCTGGCGCG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG AGGCGGACGA CGTCCTGGCC 420

DE 198 10 879 A R

AGCCTGGCCA AGAAGGCGGA AAAGGAGGGC TACGAGGTCC GCATCCTCAC CGCCGACAAA 480
 GACCTTTACC AGCTCCTTTC CGACCGCATC CACGTCCTCC ACCCCGAGGG GTACCTCATC 540
 5 ACCCCGGCCT GGCTTTGGGA AAAGTACGGC CTGAGGCCCC ACCAGTGGGC CGACTACCGG 600
 GCCCTGACCG GGGACGAGTC CGACAACCTT CCCGGGGTCA AGGGCATCGG GGAGAAGACG 660
 10 GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGCCC TCCTCAAGAA CCTGGACCGG 720
 CTGAAGCCCG CCATCCGGGA GAAGATCCTG GCCCATGCG ACGATCTGAA GCTCTCCTGG 780
 15 GACCTGGCCA AGGTGCGCAC CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCAA AAGGCGGGAG 840
 CCCGACCGGG AGAGGCTTAG GGCCTTTCTG GAGAGGCTTG AGTTTGGCAG CCTCCTCCAC 900
 20 GAGTTGCGCC TTCTGGAAAG CCCCTATGAC AACTACGTCA CCATCCTTGA TGAAGAAACA 960
 CTGAAAGCGT GGATTGCGAA GCTGGAAAAA GCGCCGGTAT TTGCATTGTA TACCGAAACC 1020
 25 GACAGCCTTG ATAACATCTC TGCTAACCTG GTCGGGCTTT CTTTGTCTAT CGAGCCAGGC 1080
 GTAGCGGCAT ATATTCCGGT TGCTCATGAT TATCTTGATG CGCCCGATCA AATCTCTCGC 1140
 30 GAGCGTGCAC TCGAGTTGCT AAAACCGCTG CTGGAAGATG AAAAGGCGCT GAAGGTCGGG 1200
 CAAAACCTGA AATACGATCG CGGTATTCTG GCGAACTACG GCATTGAACT GCGTGGGATT 1260
 35 GCGTTTGATA CCATGCTGGA GTCCTACATT CTCAATAGCG TTGCCGGGCG TCACGATATG 1320
 GACAGCCTCG CGGAACGTTG GTTGAAGCAC AAAACCATCA CTTTTGAAGA GATTGCTGGT 1380
 AAAGGCAAAA ATCAACTGAC CTTTAACCAG ATTGCCCTCG AAGAAGCCGG ACGTTACGCC 1440
 40 GCCGAAGATG CAGATGTCAC CTTGCAGTTG CATCTGAAAA TGTGGCCGGA TCTGCAAAAA 1500
 CACGAGAGGC TCCTTTGGCT TTACCGGGAG GTGGAGAGGC CCCTTTCCGC TGTCTTGCC 1560
 45 CACATGGAGG CCACGGGGGT GCGCCTGGAC GTGGCCTATC TCAGGGCCTT GTCCCTGGAG 1620
 GTGGCCGAGG AGGTCGCCCC CCTCGAGGCC GAGGTCTTCC GCCTGGCCGG CCACCCCTTC 1680
 50 AACCTCAACT CCCGGGACCA GCTGGAAAGG GTCCTCTTTG ACGAGCTAGG GCTTCCCGCC 1740
 ATCGGCAAGA CGGAGAAGAC CGGCAAGCGC TCCACCAGCG CCGCCGTCCT GGAGGCCCTC 1800
 55 CGCGAGGCCC ACCCATCGT GGAGAAGATC CTGCAGTACC GGGAGCTCAC CAAGCTGAAG 1860
 AGCACCTACA TTGACCCTT GCCGGACCTC ATCCACCCCA GGACGGGCCG CCTCCACACC 1920
 60 CGCTTCAACC AGACGGCCAC GGCCACGGGC AGGCTAAGTA GCTCCGATCC CAACCTCCAG 1980

65

AACATCCCCG TCCGCACCCC GCTTGGGCAG AGGATCCGCC GGGCCTTCAT CGCCGAGGAG	2040	
GGGTGGCTAT TGGTGGCCCT GGACTATAGC CAGATAGAGC TCAGGGTGCT GGCCACCTC	2100	5
TCCGGCGACG AGAACCTGAT CCGGGTCTTC CAGGAGGGGC GGGACATCCA CACGGAGACC	2160	
GCCAGCTGGA TGTTCGGCGT CCCCCGGGAG GCCGTGGACC CCCTGATGCG CCGGGCGGCC	2220	10
AAGACCATCA ACTTCGGGGT CCTCTACGGC ATGTCGGCCC ACCGCCTCTC CCAGGAGCTA	2280	
GCCATCCCTT ACGAGGAGGC CCAGGCCTTC ATTGAGCGCT ACTTTCAGAG CTTCCCCAAG	2340	
GTGCGGGCCT GGATTGAGAA GACCCTGGAG GAGGGCAGGA GGCGGGGGTA CGTGGAGACC	2400	15
CTCTTCGGCC GCCGCCGCTA CGTGCCAGAC CTAGAGGCCC GGTGAAGAG CGTGCGGGAG	2460	
GCGGCCGAGC GCATGGCCTT CAACATGCCC GTCCAGGGCA CCGCCGCCGA CCTCATGAAG	2520	20
CTGGCTATGG TGAAGCTCTT CCCCAGGCTG GAGGAAATGG GGGCCAGGAT GCTCCTTCAG	2580	
GTCCACGACG AGCTGCTCCT CGAGGCCCA AAAGAGAGGG CGGAGGCCGT GGCCCGGCTG	2640	25
GCCAAGGAGG TCATGGAGGG GGTGTATCCC CTGGCCGTGC CCCTGGAGGT GGAGGTGGGG	2700	
ATAGGGGAGG ACTGGCTCTC CGCCAAGGAG TGA	2733	30

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 2:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 2733 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Genom-DNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 2:

ATGAGGGGCT CGCATCACCA TCACCATCAC GCTGCTGACG ATGACGATAA AATGAGGGGC	60	
ATGCTACCGC TATTGAGCC CAAGGGCCGG GTCCTCCTGG TCGACGGCCA CCACCTGGCC	120	50
TACCGCACCT TCCACGCCCT GAAGGGCCTC ACCACCAGCC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCG	180	
GTCTACGGCT TCGCCAAGAG CCTCCTCAAG GCCCTCAAGG AGGACGGGGA CGCGGTGATC	240	55
GTGGTCTTTG ACGCCAAGGC CCCCTCCTTC CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAAGGCG	300	
GGCCGGGCCC CCACGCCGGA GGACTTTCCC CGGCAACTCG CCCTCATCAA GGAGCTGGTG	360	60

DE 198 10 879 A

5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50
 55
 60
 65

GACCTCCTGG GGCTGGCGCG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG AGGCGGACGA CGTCCTGGCC 420
 AGCCTGGCCA AGAAGGCGGA AAAGGAGGGC TACGAGGTCC GCATCCTCAC CGCCGACAAA 480
 GACCTTTACC AGCTCCTTTC CGACCGCATC CACGTCTCTC ACCCCGAGGG GTACCTCATC 540
 ACCCCGGCCT GGCTTTGGGA AAAGTACGGC CTGAGGCCCG ACCAGTGGGC CGACTACCGG 600
 GCCCTGACCG GGGACGAGTC CGACAACCTT CCCGGGGTCA AGGGCATCGG GGAGAAGACG 660
 GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGCCC TCCTCAAGAA CCTGGACCGG 720
 CTGAAGCCCG CCATCCGGGA GAAGATCCTG GCCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCCTGG 780
 GACCTGGCCA AGGTGCGCAC CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCAA AAGGCGGGAG 840
 CCCGACCGGG AGAGGCTTAG GGCCTTTCTG GAGAGGCTTG AGTTTGGCAG CCTCCTCCAC 900
 GAGTTCGGCC TTCTGGAAAG CCCCTATGAC AACTACGTCA CCATCCTTGA TGAAGAAACA 960
 CTGAAAGCGT GGATTGCGAA GCTGGAAAAA GCGCCGGTAT TTGCATTTGA TACCGAAACC 1020
 GACAGCCTTG ATAACATCTC TGCTAACCTG GTCGGGCTTT CTTTGTCTAT CGAGCCAGGC 1080
 GTAGCGGCAT ATATTCGGGT TGCTCATGAT TATCTTGATG CGCCCGATCA AATCTCTCGC 1140
 GAGCGTGCAC TCGAGTTGCT AAAACCGCTG CTGGAAGATG AAAAGGCGCT GAAGGTCGGG 1200
 CAAAACCTGA AATACGATCG CGGTATTCTG GCGAACTACG GCATTGAACT GCGTGGGATT 1260
 GCGTTTGATA CCATGCTGGA GTCCTACATT CTCAATAGCG TTGCCGGGCG TCACGATATG 1320
 GACAGCCTCG CGGAACGTTG GTTGAAGCAC AAAACCATCA CTTTGAAGA GATTGCTGGT 1380
 AAAGGCAAAA ATCAACTGAC CTTTAACCAG ATTGCCCTCG AAGAAGCCGG ACGTTACGCC 1440
 GCCGAAGATG CAGATGTCAC CTTGCAGTTG CATCTGAAAA TGTGGCCGGA TCTGCAAAAA 1500
 CACAAAGGGC CGTTGAACGT CTTGAGAAT ATCGAAATGC CGCTGGTGCC GGTGCTTTCA 1560
 CGCATTGAAC GTAACGGTGT GCGCCTGGAC GTGGCCTATC TCAGGGCCTT GTCCCTGGAG 1620
 GTGGCCGAGG AGATCGCCCG CCTCGAGGCC GAGGTCTTCC GCCTGGCCGG CCACCCCTTC 1680
 AACCTCAACT CCCGGGACCA GCTGGAAAGG GTCCTCTTTG ACGAGCTAGG GCTTCCCGCC 1740
 ATCGGCAAGA CGGAGAAGAC CGGCAAGCGC TCCACCAGCG CCGCCGTCCT GGAGGCCCTC 1800
 CGCGAGGCCC ACCCCATCGT GGAGAAGATC CTGCAGTACC GGGAGCTCAC CAAGCTGAAG 1860
 AGCACCTACA TTGACCCCTT GCCGGACCTC ATCCACCCCA GGACGGGCCG CCTCCACACC 1920

CGCTTCAACC AGACGGCCAC GGCCACGGGC AGGCTAAGTA GCTCCGATCC CAACCTCCAG	1980	
AACATCCCCG TCCGCACCCC GCTTGGGCAG AGGATCCGCC GGGCCTTCAT CGCCGAGGAG	2040	5
GGGTGGCTAT TGGTGGCCCT GGACTATAGC CAGATAGAGC TCAGGGTGCT GGCCACCTC	2100	
TCCGGCGACG AGAACCTGAT CCGGGTCTTC CAGGAGGGGC GGGACATCCA CACGGAGACC	2160	10
GCCAGCTGGA TGTTCGGCGT CCCCCGGGAG GCCGTGGACC CCCTGATGCG CCGGGCGGCC	2220	
AAGACCATCA ACTTCGGGGT CCTCTACGGC ATGTCGGCCC ACCGCCTCTC CCAGGAGCTA	2280	15
GCCATCCCTT ACGAGGAGGC CCAGGCCTTC ATTGAGCGCT ACTTTCAGAG CTTCCCCAAG	2340	
GTGCGGGCCT GGATTGAGAA GACCCTGGAG GAGGGCAGGA GGCGGGGGTA CGTGGAGACC	2400	20
CTCTTCGGCC GCCGCCGCTA CGTGCCAGAC CTAGAGGCCC GGGTGAAGAG CGTGCGGGAG	2460	
GCGGCCGAGC GCATGGCCTT CAACATGCCC GTCCAGGGCA CCGCCGCCGA CCTCATGAAG	2520	25
CTGGCTATGG TGAAGCTCTT CCCCAGGCTG GAGGAAATGG GGGCCAGGAT GCTCCTTCAG	2580	
GTCCACGACG AGCTGGTCCT CGAGGCCCCA AAAGAGAGGG CGGAGGCCGT GGCCCGGCTG	2640	30
GCCAAGGAGG TCATGGAGGG GGTGTATCCC CTGGCCGTGC CCCTGGAGGT GGAGGTGGGG	2700	
ATAGGGGAGG ACTGGCTCTC CGCCAAGGAG TGA	2733	35

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 3:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 2727 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Genom-DNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 3:

ATGAGGGGCT CGCATCACCA TCACCATCAC GCTGCTGACG ATGACGATAA AATGAGGGGC	60	50
ATGCTACCGC TATTTGAGCC CAAGGGCCGG GTCCTCCTGG TCGACGGCCA CCACCTGGCC	120	
TACCGCACCT TCCACGCCCT GAAGGGCCTC ACCACCAGCC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCG	180	55
GTCTACGGCT TCGCCAAGAG CCTCCTCAAG GCCCTCAAGG AGGACGGGGA CGCGGTGATC	240	
GTGGTCTTTG ACGCCAAGGC CCCCTCCTTC CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAAGGCG	300	60

5 GGCCGGGCCC CCACGCCGGA GGACTTTCCC CGGCAACTCG CCCTCATCAA GGAGCTGGTG 360
 GACCTCCTGG GGCTGGCGCG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG AGGCGGACGA CGTCCTGGCC 420
 AGCCTGGCCA AGAAGGCGGA AAAGGAGGGC TACGAGGTCC GCATCCTCAC CGCCGACAAA 480
 10 GACCTTTACC AGCTCCTTTC CGACCGCATC CACGTCTCTC ACCCCGAGGG GTACCTCATC 540
 ACCCCGGCCT GGCTTTGGGA AAAGTACGGC CTGAGGCCCG ACCAGTGGGC CGACTACCGG 600
 GCCCTGACCG GGGACGAGTC CGACAACCTT CCCGGGGTCA AGGGCATCGG GGAGAAGACG 660
 15 GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGCCC TCCTCAAGAA CCTGGACCGG 720
 CTGAAGCCCG CCATCCGGGA GAAGATCCTG GCCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCCTGG 780
 20 GACCTGGCCA AGGTGCGCAC CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCAA AAGGCGGGAG 840
 CCCGACCGGG AGAGGCTTAG GGCCTTCTG GAGAGGCTTG AGTTTGGCAG CCTCCTCCAC 900
 25 GAGTTCGGCC TTCTGGAAAG CCCCCCGTT GGATACAGAA TAGTGAAAGA CCTGGTGGAA 960
 TTTGAAAAAC TCATAGAGAA ACTGAGAGAA TCCCCTTCGT TCGCCATAGA TCTTGAGACG 1020
 30 TCTTCCCTCG ATCCTTTCGA CTGCGACATT GTCGGTATCT CTGTGTCTTT CAAACCAAAG 1080
 GAAGCGTACT ACATACCACT CCATCATAGA AACGCCCAGA ACCTGGATGA AAAAGAAGTT 1140
 35 CTGAAAAAGC TAAAAGAAAT CCTGGAGGAC CCCGGAGCAA AGATCGTTGG TCAGAATTTG 1200
 AAATTCGATT ACAAGGTGTT GATGGTAAAG GGTGTTGAAC CTGTCCCTCC TCACTTCGAC 1260
 40 ACGATGATAG CGGCTTACCT TCTTGAGCCG AACGAAAAGA AGTTCAATCT GGACGATCTC 1320
 GCATTGAAAT TTCTGGATA CAAAATGACC TCTTACCAGG AACTCATGTC CTTCTCTTCT 1380
 45 CCGCTGTTTG GTTTCAGTTT TGCCGATGTT CCTGTAGAAA AAGCAGCGAA CTATTCCTGT 1440
 GAAGATGCCG ACATCACCTA CAGACTCTAC AAGATCCTGA GCTTAAAACT CCACGAGGAG 1500
 AGGCTCCTTT GGCTTTACCG GGAGGTGGAG AGGCCCCCTT CCGCTGTCCT GGCCCACATG 1560
 50 GAGGCCACGG GGGTGCGCCT GGACGTGGCC TATCTCAGGG CTTGTCCCT GGAGGTGGCC 1620
 GAGGAGATCG CCCGCTCGA GGCCGAGGTC TTCCGCTGG CCGGCCACCC CTTCAACCTC 1680
 55 AACTCCCGGG ACCAGCTGGA AAGGGTCCTC TTTGACGAGC TAGGGCTTCC CGCCATCGGC 1740
 AAGACGGAGA AGACCGCAA GCGCTCCACC AGCGCCGCCG TCCTGGAGGC CCTCCGCGAG 1800
 60 GCCCACCCCA TCGTGGAGAA GATCCTGCAG TACCGGGAGC TCACCAAGCT GAAGAGCACC 1860

TACATTGACC CCTTGCCGGA CCTCATCCAC CCCAGGACGG GCCGCCTCCA CACCCGCTTC	1920	
AACCAGACGG CCACGGCCAC GGGCAGGCTA AGTAGCTCCG ATCCCAACCT CCAGAACATC	1980	5
CCCGTCCGCA CCCCCTTTGG GCAGAGGATC CGCCGGGCCT TCATCGCCGA GGAGGGGTGG	2040	
CTATTGGTGG CCCTGGACTA TAGCCAGATA GAGCTCAGGG TGCTGGCCCA CCTCTCCGGC	2100	10
GACGAGAACC TGATCCGGGT CTTCCAGGAG GGGCGGGACA TCCACACGGA GACCGCCAGC	2160	
TGGATGTTGG GCGTCCCCCG GGAGGCCGTG GACCCCTTGA TGCGCCGGGC GGCCAAGACC	2220	15
ATCAACTTCG GGGTCCTCTA CGGCATGTCG GCCCACC GCC TCTCCAGGA GCTAGCCATC	2280	
CCTTACGAGG AGGCCAGGC CTTATTGAG CGCTACTTTC AGAGCTTCCC CAAGGTGCGG	2340	20
GCCTGGATTG AGAAGACCCT GGAGGAGGGC AGGAGGCGGG GTACGTGGA GACCCTCTTC	2400	
GGCCGCCGCC GCTACGTGCC AGACCTAGAG GCCCGGGTGA AGAGCGTGCG GGAGGCGGCC	2460	25
GAGCGCATGG CCTTCAACAT GCCCGTCCAG GGCACCGCCG CCGACCTCAT GAAGCTGGCT	2520	
ATGGTGAAGC TCTTCCCCAG GCTGGAGGAA ATGGGGGCCA GGATGCTCCT TCAGGTCCAC	2580	30
GACGAGCTGG TCCTCGAGGC CCCAAAAGAG AGGGCGGAGG CCGTGGCCCG GCTGGCCAAG	2640	
GAGGTCATGG AGGGGGTGTA TCCCCTGGCC GTGCCCTTGG AGGTGGAGGT GGGGATAGGG	2700	35
GAGGACTGGC TCTCCGCCAA GGAGTGA	2727	

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 4:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 2727 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Genom-DNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 4:

ATGAGGGGCT CGCATCACCA TCACCATCAC GCTGCTGACG ATGACGATAA AATGAGGGGC	60	
ATGCTACCGC TATTTGAGCC CAAGGGCCGG GTCCTCCTGG TCGACGGCCA CCACCTGGCC	120	55
TACCGCACCT TCCACGCCCT GAAGGGCCTC ACCACCAGCC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCG	180	
GTCTACGGCT TCGCCAAGAG CTCCTCAAG GCCCTCAAGG AGGACGGGGA CGCGGTGATC	240	60

GTGGTCTTTG ACGCCAAGGC CCCCTCCTTC CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAAGCCG 300
 GGCCGGGCCC CCACGCCGGA GGACTTTCCC CGGCAACTCG CCCTCATCAA GGAGCTGGTG 360
 5 GACCTCCTGG GGCTGGCGCG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG AGGCGGACGA CGTCCTGGCC 420
 AGCCTGGCCA AGAAGGCGGA AAAGGAGGGC TACGAGGTCC GCATCCTCAC CGCCGACAAA 480
 10 GACCTTTACC AGCTCCTTTC CGACCGCATC CACGTCTCTC ACCCCGAGGG GTACCTCATC 540
 ACCCCGGCCT GECTTTGGGA AAAGTACGGC CTGAGGCCCG ACCAGTGGGC CGACTACCGG 600
 15 GCCCTGACCG GGGACGAGTC CGACAACCTT CCCGGGGTCA AGGGCATCGG GGAGAAGACG 660
 GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGCCC TCCTCAAGAA CCTGGACCGG 720
 20 CTGAAGCCCG CCATCCGGGA GAAGATCCTG GCCCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCCTGG 780
 GACCTGGCCA AGGTGCGCAC CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCAA AAGGCGGGAG 840
 25 CCCGACCGGG AGAGGCTTAG GGCCTTTCTG GAGAGGCTTG AGTTTGGCAG CCTCCTCCAC 900
 GAGTTCGGCC TTCTGGAAAG CCCCCCGTT GGATACAGAA TAGTGAAAGA CCTGGTGGA 960
 30 TTTGAAAAAC TCATAGAGAA ACTGAGAGAA TCCCCTTCGT TCGCCATAGA TCTTGAGACG 1020
 TCTTCCCTCG ATCCTTTCGA CTGCGACATT GTCGGTATCT CTGTGTCTTT CAAACCAAAG 1080
 GAAGCGTACT ACATACCACT CCATCATAGA AACGCCCAGA ACCTGGATGA AAAAGAAGTT 1140
 35 CTGAAAAAGC TAAAAGAAAT CCTGGAGGAC CCCGGAGCAA AGATCGTTGG TCAGAATTG 1200
 AAATTCGATT ACAAGGTGTT GATGGTAAAG GGTGTTGAAC CTGTCCCTCC TCACTTCGAC 1260
 40 ACGATGATAG CGGCTTACCT TCTTGAGCCG AACGAAAAGA AGTTCAATCT GGACGATCTC 1320
 GCATTGAAAT TTCTTGATA CAAAATGACC TCTTACCAGG AACTCATGTC CTTCTCTTCT 1380
 45 CCGCTGTTTG GTTTCAGTTT TGCCGATGTT CCTGTAGAAA AAGCAGCGAA CTATTCCTGT 1440
 GAAGATGCAG ACATCACCTA CAGACTCTAC AAGATCCTGA GCTTAAAACT CCACGAGGCA 1500
 50 GATCTGGAGA ACGTGTTCTA CAAGATAGAA ATGCCTCTTG TGAGCGTGET TGCACGGATG 1560
 GAACTGAACG GTGTGCGCCT GGACGTGGCC TATCTCAGGG CTTGTCCCTT GGAGGTGGCC 1620
 55 GAGGAGATCG CCCGCCTCGA GGCCGAGGTC TTCCGCCTGG CCGGCCACCC CTTCAACCTC 1680
 AACTCCCGGG ACCAGCTGGA AAGGGTCCTC TTTGACGAGC TAGGGCTTCC CGCCATCGGC 1740
 60 AAGACGGAGA AGACCGGCAA GCGCTCTACC AGCGCCGCCG TCCTGGAGGC CCTCCGCGAG 1800

GCCCCACCCCA TCGTGGAGAA GATCCTGCAG TACCGGGAGC TCACCAAGCT GAAGAGCACC	1860	
TACATTGACC CCTTGCCGGA CCTCATCCAC CCCAGGACGG GCCGCCTCCA CACCCGCTTC	1920	5
AACCAGACGG CCACGGCCAC GGGCAGGCTA AGTAGCTCCG ATCCCAACCT CCAGAACATC	1980	
CCCGTCCGCA CCCCCGTTGG GCAGAGGATC CGCCGGGCCT TCATCGCCGA GGAGGGGTGG	2040	10
CTATTGGTGG CCCTGGACTA TAGCCAGATA GAGCTCAGGG TGCTGGCCCA CCTCTCCGGC	2100	
GACGAGAACC TGATCCGGGT CTTCCAGGAG GGGCGGGACA TCCACACGGA GACCGCCAGC	2160	15
TGGATGTTTG GCGTCCCCCG GGAGGCCGTG GACCCCTGA TGCGCCGGGC GGCCAAGACC	2220	
ATCAACTTCG GGGTCCTCTA CGGCATGTG GCCCACCGCC TCTCCAGGA GCTAGCCATC	2280	
CCTTACGAGG AGGCCAGGC CTTTATTGAG CGCTACTTTC AGAGCTTCCC CAAGGTGCGG	2340	20
GCCTGGATTG AGAAGACCCT GGAGGAGGGC AGGAGGCGGG GGTACGTGGA GACCCTCTTC	2400	
GGCCGCCGCC GCTACGTGCC AGACCTAGAG GCCCGGGTGA AGAGCGTGCG GGAGGCGGCC	2460	25
GAGCGCATGG CCTTCAACAT GCCCGTCCAG GGCACCGCCG CCGACCTCAT GAAGCTGGCT	2520	
ATGGTGAAGC TCTTCCCCAG GCTGGAGGAA ATGGGGGCCA GGATGCTCCT TCAGGTCCAC	2580	30
GACGAGCTGG TCCTCGAGGC CCCAAAAGAG AGGGCGGAGG CCGTGGCCCCG GCTGGCCAAG	2640	
GAGGTCATGG AGGGGGTGTA TCCCCTGGCC GTGCCCTGG AGGTGGAGGT GGGGATAGGG	2700	35
GAGGACTGGC TCTCCGCCAA GGAGTGA	2727	

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 5:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 2850 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Genom-DNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 5:

ATGAGGGGCT CGCATCACCA TCACCATCAC GCTGCTGACG ATGACGATAA AATGAGGGGC	60	55
ATGCTACCGC TATTTGAGCC CAAGGGCCGG GTCCTCCTGG TCGACGGCCA CCACCTGGCC	120	
TACCGCACCT TCCACGCCCT GAAGGGCCTC ACCACCAGCC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCG	180	60

	GTCTACGGCT TCGCCAAGAG CCTCCTCAAG GCCCTCAAGG AGGACGGGGA CGCGGTGATC	240
5	GTGGTCTTTG ACGCCAAGGC CCCCTCCTTC CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAAGGCG	300
	GGCCGGGGCC CCACGCCGGA GGACTTTCCC CGGCAACTCG CCCTCATCAA GGAGCTGGTG	360
10	GACCTCCTGG GGCTGGCGCG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG AGGCGGACGA CGTCCTGGCC	420
	AGCCTGGCCA AGAAGGCCGA AAAGGAGGGC TACGAGGTCC GCATCCTCAC CGCCGACAAA	480
15	GACCTTTACC AGCTCCTTTC CGACCGCATC CACGTCCTCC ACCCCGAGGG GTACCTCATC	540
	ACCCCGGCCT GGCTTTGGGA AAAGTACGGC CTGAGGCCCG ACCAGTGGGC CGACTACCGG	600
20	GCCCTGACCG GGGACGAGTC CGACAACCTT CCCGGGGTCA AGGGCATCGG GGAGAAGACG	660
	GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGCCC TCCTCAAGAA CCTGGACCGG	720
25	CTGAAGCCCG CCATCCGGGA GAAGATCCTG GCCCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCCTGG	780
	GACCTGGCCA AGGTGCGCAC CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCAA AAGGCGGGAG	840
30	CCCGACCGGG AGAGGCTTAG GGCCTTTCTG GAGAGGCTTG AGTTTGGCAG CCTCCTCCAC	900
	GAGTTCGGCC TTCTGGAAAG CCCCCATCCA GCAGTTGTGG ACATCTTCGA ATACGATATT	960
35	CCATTTGCAA AGAGATACCT CATCGACAAA GGCCTAATAC CAATGGAGGG GGAAGAAGAG	1020
	CTAAAGATTC TTGCCTTCGA TATAGAAACC CTCTATCACG AAGGAGAAGA GTTTGGAAAA	1080
40	GGCCCAATTA TAATGATTAG TTATGCAGAT GAAAATGAAG CAAAGGTGAT TACTTGAAAA	1140
	AACATAGATC TTCCATACGT TGAGGTTGTA TCAAGCGAGA GAGAGATGAT AAAGAGATTT	1200
45	CTCAGGATTA TCAGGGAGAA GGATCCTGAC ATTATAGTTA CTTATAATGG AGACTCATTC	1260
	GACTTCCCAT ATTTAGCGAA AAGGGCAGAA AAACTTGGGA TTAAATTAAC CATTGGAAGA	1320
50	GATGGAAGCG AGCCCAAGAT GCAGAGAATA GGCGATATGA CGGCTGTAGA AGTCAAGGGA	1380
	AGAATACATT TCGACTTGTA TCATGTAATA ACAAGGACAA TAAATCTCCC AACATACACA	1440
55	CTAGAGGCTG TATATGAAGC AATTTTGGGA AAGCCAAAGG AGAAGGTATA CGCCGACGAG	1500
	ATAGCAAAAG CCTGGGAAAG TGGAGAGAAC CTTGAGAGAG TTGCCAAATA CTCGATGGAA	1560
60	GATGCAAAGG CAACTTATGA ACTCGGAAA GAATTCCTTC CAATGGAAAT TCAGCTTTCA	1620
	GAGAGGCTCC TTTGGCTTTA CCGGGAGGTG GAGAGGCCCC TTTCCGCTGT CCTGGCCCAC	1680
65	ATGGAGGCCA CGGGGGTGCG CCTGGACGTG GCCTATCTCA GGGCCTTGTC CCTGGAGGTG	1740

GCCGAGGAGA TCGCCCGCCT CGAGGCCGAG GTCTTCCGCC TGGCCGGCCA CCCCTTCAAC	1800	
CTCAACTCCC GGGACCAGCT GGAAAGGGTC CTCTTTGACG AGCTAGGGCT TCCCGCCATC	1860	5
GGCAAGACGG AGAAGACCGG CAAGCGCTCC ACCAGCGCCG CCGTCCTGGA GGCCCTCCGC	1920	
GAGGCCCACC CCATCGTGGA GAAGATCCTG CAGTACCGGG AGCTCACCAA GCTGAAGAGC	1980	10
ACCTACATTG ACCCCTTGCC GGACCTCATC CACCCAGGA CGGGCCGCCT CCACACCCGC	2040	
TTCAACCAGA CGGCCACGGC CACGGGCAGG CTAAGTAGCT CCGATCCCAA CCTCCAGAAC	2100	15
ATCCCCGTCC GCACCCCGCT TGGGCAGAGG ATCCGCCGGG CCTTCATCGC CGAGGAGGGG	2160	
TGGCTATTGG TGGCCCTGGA CTATAGCCAG ATAGAGCTCA GGGTGCTGGC CCACCTCTCC	2220	
GGCGACGAGA ACCTGATCCG GGTCTTCCAG GAGGGGCGGG ACATCCACAC GGAGACCGCC	2280	20
AGCTGGATGT TCGGCGTCCC CCGGGAGGCC GTGGACCCCC TGATGCGCCG GGCGGCCAAG	2340	
ACCATCAACT TCGGGTCCCT CTACGGCATG TCGGCCACAC GCCTCTCCA GGAGCTAGCC	2400	25
ATCCCTTACG AGGAGGCCCA GGCCTTCATT GAGCGCTACT TTCAGAGCTT CCCCAGGTG	2460	
CGGGCCTGGA TTGAGAAGAC CCTGGAGGAG GGCAGGAGGC GGGGGTACGT GGAGACCTC	2520	30
TTCGGCCGCC GCCGCTACGT GCCAGACCTA GAGGCCCGGG TGAAGAGCGT GCGGGAGGCG	2580	
GCCGAGCGCA TGGCCTTCAA CATGCCCGTC CAGGGCACCG CCGCCGACCT CATGAAGCTG	2640	35
GCTATGGTGA AGCTCTTCCC CAGGCTGGAG GAAATGGGGG CCAGGATGCT CCTTCAGGTC	2700	
CACGACGAGC TGGTCCTCGA GGCCCCAAAA GAGAGGGCGG AGGCCGTGGC CCGGCTGGCC	2760	40
AAGGAGGTCA TGGAGGGGGT GTATCCCCTG GCCGTGCCCC TGGAGGTGGA GGTGGGGATA	2820	
GGGGAGGACT GGCTCTCCGC CAAGGAGTGA	2850	45

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 6:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 2949 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Genom-DNA

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 6:

	ATGAGGGGCT CGCATCACCA TCACCATCAC GCTGCTGACG ATGACGATAA AATGAGGGGC	60
5	ATGCTACCGC TATTTGAGCC CAAGGGCCGG GTCCTCCTGG TCGACGGCCA CCACCTGGCC	120
	TACCGCACCT TCCACGCCCT GAAGGGCCTC ACCACCAGCC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCG	180
10	GTCTACGGCT TCGCCAAGAG CCTCCTCAAG GCCCTCAAGG AGGACGGGGA CGCGGTGATC	240
	GTGGTCTTTG ACGCCAAGGC CCCCTCCTTC CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAAGGCG	300
	GGCCGGGCCC CCACGCCGGA GGACTTTCCC CGGCAACTCG CCCTCATCAA GGAGCTGGTG	360
15	GACCTCCTGG GGCTGGCGCG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG AGGCGGACGA CGTCCTGGCC	420
	AGCCTGGCCA AGAAGGCCGA AAAGGAGGGC TACGAGGTCC GCATCCTCAC CGCCGACAAA	480
20	GACCTTTACC AGCTCCTTTC CGACCGCATC CACGTCCTCC ACCCCGAGGG GTACCTCATC	540
	ACCCCGGCCT GGCTTTGGGA AAAGTACGGC CTGAGGCCCG ACCAGTGGGC CGACTACCGG	600
25	GCCCTGACCG GGGACGAGTC CGACAACCTT CCCGGGGTCA AGGGCATCGG GGAGAAGACG	660
	GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGCCC TCCTCAAGAA CCTGGACCGG	720
30	CTGAAGCCCG CCATCCGGGA GAAGATCCTG GCCCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCCTGG	780
	GACCTGGCCA AGGTGCGCAC CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCAA AAGGCGGGAG	840
35	CCCGACCGGG AGAGGCTTAG GGCCTTTC TG GAGAGGCTTG AGTTTGGCAG CTCCTCCAC	900
	GAGTTCGGCC TTCTGGAAAG CCCCGTTAGA GAACATCCAG CAGTTGTGGA CATCTTCGAA	960
40	TACGATATTC CATTTGCAAA GAGATACCTC ATCGACAAAAG GCCTAATACC AATGGAGGGG	1020
	GAAGAAGAGC TAAAGATTCT TGCCTTCGAT ATAGAAACCC TCTATCACGA AGGAGAAGAG	1080
45	TTTGGAAGG GCCCAATTAT AATGATTAGT TATGCAGATG AAAATGAAGC AAAGGTGATT	1140
	ACTTGGAAGG ACATAGATCT TCCATACGTT GAGGTTGTAT CAAGCGAGAG AGAGATGATA	1200
	AAGAGATTTT TCAGGATTAT CAGGGAGAAG GATCCTGACA TTATAGTTAC TTATAATGGA	1260
50	GACTCATTCG ACTTCCCATA TTTAGCGAAA AGGGCAGAAA AACTTGGGAT TAAATTAACC	1320
	ATTGGAAGAG ATGGAAGCGA GCCCAAGATG CAGAGAATAG GCGATATGAC GGCTGTAGAA	1380
55	GTCAAGGGAA GAATACATT TCGACTTGTAT CATGTAATAA CAAGGACAAT AAATCTCCCA	1440
	ACATACACAC TAGAGGCTGT ATATGAAGCA ATTTTTGGAA AGCCAAAGGA GAAGGTATAC	1500
60	GCCGACGAGA TAGCAAAAGC CTGGGAAAGT GGAGAGAACC TTGAGAGAGT TGCCAAATAC	1560

65

TCGATGGAAG ATGCAAAGGC AACTTATGAA CTCGGGAAAG AATTCCTTCC AATGGAAATT	1620	
CAGCTTTCAA GATTAGTTGG ACAACCTTTA TGGGATGTTT CAAGGTCAAG CACAGGGAAC	1680	5
CTTGTAGAGT GGTTCCTTACT TAGGAAAGCC TACGAAAGAA ACGAAGTAGC TCCAAACAAG	1740	
CCAAGTGAAG AGGAGTATCA AAGAAGGCTC AGGGAGAGCT ACACAGGTGG ATTTCGTGCGC	1800	10
CTGGACGTGG CCTATCTCAG GGCCTTGTCCT CTGGAGGTGG CCGAGGAGAT CGCCCGCCTC	1860	
GAGGCCGAGG TCTTCCGCCT GGCCGGCCAC CCCTTCAACC TCAACTCCCG GGACCAGCTG	1920	15
GAAAGGGTCC TCTTTGACGA GCTAGGGCTT CCCGCCATCG GCAAGACGGA GAAGACCGGC	1980	
AAGCGCTCCA CCAGCGCCGC CGTCCTGGAG GCCCTCCGCG AGGCCACCC CATCGTGGAG	2040	20
AAGATCCTGC AGTACCGGGA GCTCACCAAG CTGAAGAGCA CCTACATTGA CCCCTTGCCG	2100	
GACCTCATCC ACCCCAGGAC GGGCCGCCTC CACACCCGCT TCAACCAGAC GGCCACGGCC	2160	25
ACGGGCAGGC TAAGTAGCTC CGATCCCAAC CTCCAGAACA TCCCCGTCCG CACCCCGCTT	2220	
GGGCAGAGGA TCCGCCGGGC CTTCATCGCC GAGGAGGGGT GGCTATTGGT GGCCCTGGAC	2280	30
TATAGCCAGA TAGAGCTCAG GGTGCTGGCC CACCTCTCCG GCGACGAGAA CCTGATCCGG	2340	
GTCTTCCAGG AGGGGCGGGA CATCCACACG GAGACCGCCA GCTGGATGTT CGGCGTCCCC	2400	35
CGGGAGGCCG TGGACCCCTT GATGCGCCGG GCGCCAAGA CCATCAACTT CGGGGTCTC	2460	
TACGGCATGT CGGCCCACCG CCTCTCCCAG GAGCTAGCCA TCCCTTACGA GGAGGCCCAG	2520	40
GCCTTCATTG AGCGCTACTT TCAGAGCTTC CCCAAGGTGC GGGCCTGGAT TGAGAAGACC	2580	
CTGGAGGAGG GCAGGAGGCG GGGGTACGTG GAGACCCTCT TCGGCCGCCG CCGCTACGTG	2640	45
CCAGACCTAG AGGCCCCGGT GAAGAGCGTG CGGGAGGCGG CCGAGCGCAT GGCCTTCAAC	2700	
ATGCCCCTCC AGGGCACCGC CGCCGACCTC ATGAAGCTGG CTATGGTGAA GCTCTTCCCC	2760	50
AGGCTGGAGG AAATGGGGGC CAGGATGCTC CTTCAAGTCC ACGACGAGCT GGTCTTCGAG	2820	
GCCCCAAAAG AGAGGGCGGA GGCCGTGGCC CGGCTGGCCA AGGAGGTCAT GGAGGGGGTG	2880	55
TATCCCCTGG CCGTGCCCTT GGAGGTGGAG GTGGGGATAG GGGAGGACTG GCTCTCCGCC	2940	
AAGGAGTGA	2949	60

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 7:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 910 Aminosäuren
 (B) ART: Aminosäure
 (C) STRANGFORM: Einzelstrang
 (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 7:

Met Arg Gly Ser His His His His His His Ala Ala Asp Asp Asp Asp
 1 5 10 15
 Lys Met Arg Gly Met Leu Pro Leu Phe Glu Pro Lys Gly Arg Val Leu
 20 25 30
 Leu Val Asp Gly His His Leu Ala Tyr Arg Thr Phe His Ala Leu Lys
 25 35 40 45
 Gly Leu Thr Thr Ser Arg Gly Glu Pro Val Gln Ala Val Tyr Gly Phe
 30 50 55 60
 Ala Lys Ser Leu Leu Lys Ala Leu Lys Glu Asp Gly Asp Ala Val Ile
 65 70 75 80
 Val Val Phe Asp Ala Lys Ala Pro Ser Phe Arg His Glu Ala Tyr Gly
 85 90 95
 Gly Tyr Lys Ala Gly Arg Ala Pro Thr Pro Glu Asp Phe Pro Arg Gln
 100 105 110
 Leu Ala Leu Ile Lys Glu Leu Val Asp Leu Leu Gly Leu Ala Arg Leu
 115 120 125
 Glu Val Pro Gly Tyr Glu Ala Asp Asp Val Leu Ala Ser Leu Ala Lys
 130 135 140
 Lys Ala Glu Lys Glu Gly Tyr Glu Val Arg Ile Leu Thr Ala Asp Lys
 145 150 155 160
 Asp Leu Tyr Gln Leu Leu Ser Asp Arg Ile His Val Leu His Pro Glu
 165 170 175
 Gly Tyr Leu Ile Thr Pro Ala Trp Leu Trp Glu Lys Tyr Gly Leu Arg
 180 185 190
 Pro Asp Gln Trp Ala Asp Tyr Arg Ala Leu Thr Gly Asp Glu Ser Asp
 195 200 205

Asn	Leu	Pro	Gly	Val	Lys	Gly	Ile	Gly	Glu	Lys	Thr	Ala	Arg	Lys	Leu	
210						215					220					
Leu	Glu	Glu	Trp	Gly	Ser	Leu	Glu	Ala	Leu	Leu	Lys	Asn	Leu	Asp	Arg	5
225					230					235					240	
Leu	Lys	Pro	Ala	Ile	Arg	Glu	Lys	Ile	Leu	Ala	His	Met	Asp	Asp	Leu	10
				245					250					255		
Lys	Leu	Ser	Trp	Asp	Leu	Ala	Lys	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Pro	Leu	Glu	15
			260					265					270			
Val	Asp	Phe	Ala	Lys	Arg	Arg	Glu	Pro	Asp	Arg	Glu	Arg	Leu	Arg	Ala	
	275						280					285				
Phe	Leu	Glu	Arg	Leu	Glu	Phe	Gly	Ser	Leu	Leu	His	Glu	Phe	Gly	Leu	20
	290					295					300					
Leu	Glu	Ser	Pro	Tyr	Asp	Asn	Tyr	Val	Thr	Ile	Leu	Asp	Glu	Glu	Thr	25
305					310					315					320	
Leu	Lys	Ala	Trp	Ile	Ala	Lys	Leu	Glu	Lys	Ala	Pro	Val	Phe	Ala	Phe	30
				325					330					335		
Asp	Thr	Glu	Thr	Asp	Ser	Leu	Asp	Asn	Ile	Ser	Ala	Asn	Leu	Val	Gly	
			340					345					350			
Leu	Ser	Phe	Ala	Ile	Glu	Pro	Gly	Val	Ala	Ala	Tyr	Ile	Pro	Val	Ala	35
		355					360					365				
His	Asp	Tyr	Leu	Asp	Ala	Pro	Asp	Gln	Ile	Ser	Arg	Glu	Arg	Ala	Leu	40
	370					375					380					
Glu	Leu	Leu	Lys	Pro	Leu	Leu	Glu	Asp	Glu	Lys	Ala	Leu	Lys	Val	Gly	45
385					390					395					400	
Gln	Asn	Leu	Lys	Tyr	Asp	Arg	Gly	Ile	Leu	Ala	Asn	Tyr	Gly	Ile	Glu	
				405					410					415		
Leu	Arg	Gly	Ile	Ala	Phe	Asp	Thr	Met	Leu	Glu	Ser	Tyr	Ile	Leu	Asn	50
			420					425					430			
Ser	Val	Ala	Gly	Arg	His	Asp	Met	Asp	Ser	Leu	Ala	Glu	Arg	Trp	Leu	55
		435					440					445				
Lys	His	Lys	Thr	Ile	Thr	Phe	Glu	Glu	Ile	Ala	Gly	Lys	Gly	Lys	Asn	
	450					455					460					60
Gln	Leu	Thr	Phe	Asn	Gln	Ile	Ala	Leu	Glu	Glu	Ala	Gly	Arg	Tyr	Ala	
465					470					475					480	65

DE 198 10 879 A

	Ala	Glu	Asp	Ala	Asp	Val	Thr	Leu	Gln	Leu	His	Leu	Lys	Met	Trp	Pro	
					485					490					495		
5	Asp	Leu	Gln	Lys	His	Glu	Arg	Leu	Leu	Trp	Leu	Tyr	Arg	Glu	Val	Glu	
				500					505					510			
10	Arg	Pro	Leu	Ser	Ala	Val	Leu	Ala	His	Met	Glu	Ala	Thr	Gly	Val	Arg	
			515					520					525				
	Leu	Asp	Val	Ala	Tyr	Leu	Arg	Ala	Leu	Ser	Leu	Glu	Val	Ala	Glu	Glu	
15		530					535					540					
	Val	Ala	Arg	Leu	Glu	Ala	Glu	Val	Phe	Arg	Leu	Ala	Gly	His	Pro	Phe	
	545					550				555						560	
20	Asn	Leu	Asn	Ser	Arg	Asp	Gln	Leu	Glu	Arg	Val	Leu	Phe	Asp	Glu	Leu	
					565					570					575		
25	Gly	Leu	Pro	Ala	Ile	Gly	Lys	Thr	Glu	Lys	Thr	Gly	Lys	Arg	Ser	Thr	
				580					585					590			
	Ser	Ala	Ala	Val	Leu	Glu	Ala	Leu	Arg	Glu	Ala	His	Pro	Ile	Val	Glu	
30			595					600					605				
	Lys	Ile	Leu	Gln	Tyr	Arg	Glu	Leu	Thr	Lys	Leu	Lys	Ser	Thr	Tyr	Ile	
	610						615					620					
35	Asp	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Ile	His	Pro	Arg	Thr	Gly	Arg	Leu	His	Thr	
	625					630				635						640	
40	Arg	Phe	Asn	Gln	Thr	Ala	Thr	Ala	Thr	Gly	Arg	Leu	Ser	Ser	Ser	Asp	
					645					650					655		
	Pro	Asn	Leu	Gln	Asn	Ile	Pro	Val	Arg	Thr	Pro	Leu	Gly	Gln	Arg	Ile	
45				660					665					670			
	Arg	Arg	Ala	Phe	Ile	Ala	Glu	Glu	Gly	Trp	Leu	Leu	Val	Ala	Leu	Asp	
			675					680					685				
50	Tyr	Ser	Gln	Ile	Glu	Leu	Arg	Val	Leu	Ala	His	Leu	Ser	Gly	Asp	Glu	
		690					695					700					
55	Asn	Leu	Ile	Arg	Val	Phe	Gln	Glu	Gly	Arg	Asp	Ile	His	Thr	Glu	Thr	
	705					710					715					720	
	Ala	Ser	Trp	Met	Phe	Gly	Val	Pro	Arg	Glu	Ala	Val	Asp	Pro	Leu	Met	
60					725					730					735		
	Arg	Arg	Ala	Ala	Lys	Thr	Ile	Asn	Phe	Gly	Val	Leu	Tyr	Gly	Met	Ser	
				740					745					750			

DE 198 10 879 A 1

Ala His Arg Leu Ser Gln Glu Leu Ala Ile Pro Tyr Glu Glu Ala Gln
755 760 765

Ala Phe Ile Glu Arg Tyr Phe Gln Ser Phe Pro Lys Val Arg Ala Trp
770 775 780

Ile Glu Lys Thr Leu Glu Glu Gly Arg Arg Arg Gly Tyr Val Glu Thr
785 790 795 800

Leu Phe Gly Arg Arg Arg Tyr Val Pro Asp Leu Glu Ala Arg Val Lys
805 810 815

Ser Val Arg Glu Ala Ala Glu Arg Met Ala Phe Asn Met Pro Val Gln
820 825 830

Gly Thr Ala Ala Asp Leu Met Lys Leu Ala Met Val Lys Leu Phe Pro
835 840 845

Arg Leu Glu Glu Met Gly Ala Arg Met Leu Leu Gln Val His Asp Glu
850 855 860

Leu Val Leu Glu Ala Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ala Val Ala Arg Leu
865 870 875 880

Ala Lys Glu Val Met Glu Gly Val Tyr Pro Leu Ala Val Pro Leu Glu
885 890 895

Val Glu Val Gly Ile Gly Glu Asp Trp Leu Ser Ala Lys Glu
900 905 910

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 8:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 910 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 8:

Met Arg Gly Ser His His His His His His Ala Ala Asp Asp Asp Asp
1 5 10 15

Lys Met Arg Gly Met Leu Pro Leu Phe Glu Pro Lys Gly Arg Val Leu
20 25 30

Leu Val Asp Gly His His Leu Ala Tyr Arg Thr Phe His Ala Leu Lys
35 40 45

DE 198 10 879 A 1

Gly Leu Thr Thr Ser Arg Gly Glu Pro Val Gln Ala Val Tyr Gly Phe
 50 55 60
 5 Ala Lys Ser Leu Leu Lys Ala Leu Lys Glu Asp Gly Asp Ala Val Ile
 65 70 75 80
 10 Val Val Phe Asp Ala Lys Ala Pro Ser Phe Arg His Glu Ala Tyr Gly
 85 90 95
 15 Gly Tyr Lys Ala Gly Arg Ala Pro Thr Pro Glu Asp Phe Pro Arg Gln
 100 105 110
 Leu Ala Leu Ile Lys Glu Leu Val Asp Leu Leu Gly Leu Ala Arg Leu
 115 120 125
 20 Glu Val Pro Gly Tyr Glu Ala Asp Asp Val Leu Ala Ser Leu Ala Lys
 130 135 140
 25 Lys Ala Glu Lys Glu Gly Tyr Glu Val Arg Ile Leu Thr Ala Asp Lys
 145 150 155 160
 30 Asp Leu Tyr Gln Leu Leu Ser Asp Arg Ile His Val Leu His Pro Glu
 165 170 175
 Gly Tyr Leu Ile Thr Pro Ala Trp Leu Trp Glu Lys Tyr Gly Leu Arg
 180 185 190
 35 Pro Asp Gln Trp Ala Asp Tyr Arg Ala Leu Thr Gly Asp Glu Ser Asp
 195 200 205
 40 Asn Leu Pro Gly Val Lys Gly Ile Gly Glu Lys Thr Ala Arg Lys Leu
 210 215 220
 45 Leu Glu Glu Trp Gly Ser Leu Glu Ala Leu Leu Lys Asn Leu Asp Arg
 225 230 235 240
 Leu Lys Pro Ala Ile Arg Glu Lys Ile Leu Ala His Met Asp Asp Leu
 245 250 255
 50 Lys Leu Ser Trp Asp Leu Ala Lys Val Arg Thr Asp Leu Pro Leu Glu
 260 265 270
 55 Val Asp Phe Ala Lys Arg Arg Glu Pro Asp Arg Glu Arg Leu Arg Ala
 275 280 285
 60 Phe Leu Glu Arg Leu Glu Phe Gly Ser Leu Leu His Glu Phe Gly Leu
 290 295 300
 Leu Glu Ser Pro Tyr Asp Asn Tyr Val Thr Ile Leu Asp Glu Glu Thr
 305 310 315 320

Leu Lys Ala Trp Ile Ala Lys Leu Glu Lys Ala Pro Val Phe Ala Phe
325 330 335

Asp Thr Glu Thr Asp Ser Leu Asp Asn Ile Ser Ala Asn Leu Val Gly
340 345 350

Leu Ser Phe Ala Ile Glu Pro Gly Val Ala Ala Tyr Ile Pro Val Ala
355 360 365

His Asp Tyr Leu Asp Ala Pro Asp Gln Ile Ser Arg Glu Arg Ala Leu
370 375 380

Glu Leu Leu Lys Pro Leu Leu Glu Asp Glu Lys Ala Leu Lys Val Gly
385 390 395 400

Gln Asn Leu Lys Tyr Asp Arg Gly Ile Leu Ala Asn Tyr Gly Ile Glu
405 410 415

Leu Arg Gly Ile Ala Phe Asp Thr Met Leu Glu Ser Tyr Ile Leu Asn
420 425 430

Ser Val Ala Gly Arg His Asp Met Asp Ser Leu Ala Glu Arg Trp Leu
435 440 445

Lys His Lys Thr Ile Thr Phe Glu Glu Ile Ala Gly Lys Gly Lys Asn
450 455 460

Gln Leu Thr Phe Asn Gln Ile Ala Leu Glu Glu Ala Gly Arg Tyr Ala
465 470 475 480

Ala Glu Asp Ala Asp Val Thr Leu Gln Leu His Leu Lys Met Trp Pro
485 490 495

Asp Leu Gln Lys His Lys Gly Pro Leu Asn Val Phe Glu Asn Ile Glu
500 505 510

Met Pro Leu Val Pro Val Leu Ser Arg Ile Glu Arg Asn Gly Val Arg
515 520 525

Leu Asp Val Ala Tyr Leu Arg Ala Leu Ser Leu Glu Val Ala Glu Glu
530 535 540

Ile Ala Arg Leu Glu Ala Glu Val Phe Arg Leu Ala Gly His Pro Phe
545 550 555 560

Asn Leu Asn Ser Arg Asp Gln Leu Glu Arg Val Leu Phe Asp Glu Leu
565 570 575

Gly Leu Pro Ala Ile Gly Lys Thr Glu Lys Thr Gly Lys Arg Ser Thr
580 585 590

Ser Ala Ala Val Leu Glu Ala Leu Arg Glu Ala His Pro Ile Val Glu
 595 600 605
 5 Lys Ile Leu Gln Tyr Arg Glu Leu Thr Lys Leu Lys Ser Thr Tyr Ile
 610 615 620
 10 Asp Pro Leu Pro Asp Leu Ile His Pro Arg Thr Gly Arg Leu His Thr
 625 630 635 640
 Arg Phe Asn Gln Thr Ala Thr Ala Thr Gly Arg Leu Ser Ser Ser Asp
 15 645 650 655
 Pro Asn Leu Gln Asn Ile Pro Val Arg Thr Pro Leu Gly Gln Arg Ile
 660 665 670
 20 Arg Arg Ala Phe Ile Ala Glu Glu Gly Trp Leu Leu Val Ala Leu Asp
 675 680 685
 25 Tyr Ser Gln Ile Glu Leu Arg Val Leu Ala His Leu Ser Gly Asp Glu
 690 695 700
 Asn Leu Ile Arg Val Phe Gln Glu Gly Arg Asp Ile His Thr Glu Thr
 30 705 710 715 720
 Ala Ser Trp Met Phe Gly Val Pro Arg Glu Ala Val Asp Pro Leu Met
 725 730 735
 35 Arg Arg Ala Ala Lys Thr Ile Asn Phe Gly Val Leu Tyr Gly Met Ser
 740 745 750
 40 Ala His Arg Leu Ser Gln Glu Leu Ala Ile Pro Tyr Glu Glu Ala Gln
 755 760 765
 Ala Phe Ile Glu Arg Tyr Phe Gln Ser Phe Pro Lys Val Arg Ala Trp
 45 770 775 780
 Ile Glu Lys Thr Leu Glu Glu Gly Arg Arg Arg Gly Tyr Val Glu Thr
 785 790 795 800
 50 Leu Phe Gly Arg Arg Arg Tyr Val Pro Asp Leu Glu Ala Arg Val Lys
 805 810 815
 55 Ser Val Arg Glu Ala Ala Glu Arg Met Ala Phe Asn Met Pro Val Gln
 820 825 830
 Gly Thr Ala Ala Asp Leu Met Lys Leu Ala Met Val Lys Leu Phe Pro
 60 835 840 845
 Arg Leu Glu Glu Met Gly Ala Arg Met Leu Leu Gln Val His Asp Glu
 850 855 860

65

Leu Val Leu Glu Ala Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ala Val Ala Arg Leu
865 870 875 880

5

Ala Lys Glu Val Met Glu Gly Val Tyr Pro Leu Ala Val Pro Leu Glu
885 890 895

Val Glu Val Gly Ile Gly Glu Asp Trp Leu Ser Ala Lys Glu
900 905 910

10

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 9:

15

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

(A) LÄNGE: 908 Aminosäuren

(B) ART: Aminosäure

20

(C) STRANGFORM: Einzelstrang

(D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

25

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 9:

Met Arg Gly Ser His His His His His His Ala Ala Asp Asp Asp Asp
1 5 10 15

30

Lys Met Arg Gly Met Leu Pro Leu Phe Glu Pro Lys Gly Arg Val Leu
20 25 30

35

Leu Val Asp Gly His His Leu Ala Tyr Arg Thr Phe His Ala Leu Lys
35 40 45

40

Gly Leu Thr Thr Ser Arg Gly Glu Pro Val Gln Ala Val Tyr Gly Phe
50 55 60

Ala Lys Ser Leu Leu Lys Ala Leu Lys Glu Asp Gly Asp Ala Val Ile
65 70 75 80

45

Val Val Phe Asp Ala Lys Ala Pro Ser Phe Arg His Glu Ala Tyr Gly
85 90 95

50

Gly Tyr Lys Ala Gly Arg Ala Pro Thr Pro Glu Asp Phe Pro Arg Gln
100 105 110

55

Leu Ala Leu Ile Lys Glu Leu Val Asp Leu Leu Gly Leu Ala Arg Leu
115 120 125

Glu Val Pro Gly Tyr Glu Ala Asp Asp Val Leu Ala Ser Leu Ala Lys
130 135 140

60

Lys Ala Glu Lys Glu Gly Tyr Glu Val Arg Ile Leu Thr Ala Asp Lys
145 150 155 160

65

DE 198 10 879 A

	Asp	Leu	Tyr	Gln	Leu	Leu	Ser	Asp	Arg	Ile	His	Val	Leu	His	Pro	Glu	
					165					170					175		
5	Gly	Tyr	Leu	Ile	Thr	Pro	Ala	Trp	Leu	Trp	Glu	Lys	Tyr	Gly	Leu	Arg	
				180					185					190			
10	Pro	Asp	Gln	Trp	Ala	Asp	Tyr	Arg	Ala	Leu	Thr	Gly	Asp	Glu	Ser	Asp	
			195					200					205				
	Asn	Leu	Pro	Gly	Val	Lys	Gly	Ile	Gly	Glu	Lys	Thr	Ala	Arg	Lys	Leu	
15		210					215					220					
	Leu	Glu	Glu	Trp	Gly	Ser	Leu	Glu	Ala	Leu	Leu	Lys	Asn	Leu	Asp	Arg	
	225					230					235					240	
20	Leu	Lys	Pro	Ala	Ile	Arg	Glu	Lys	Ile	Leu	Ala	His	Met	Asp	Asp	Leu	
				245					250						255		
25	Lys	Leu	Ser	Trp	Asp	Leu	Ala	Lys	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Pro	Leu	Glu	
				260					265					270			
	Val	Asp	Phe	Ala	Lys	Arg	Arg	Glu	Pro	Asp	Arg	Glu	Arg	Leu	Arg	Ala	
30			275					280					285				
	Phe	Leu	Glu	Arg	Leu	Glu	Phe	Gly	Ser	Leu	Leu	His	Glu	Phe	Gly	Leu	
	290						295					300					
35	Leu	Glu	Ser	Pro	Pro	Val	Gly	Tyr	Arg	Ile	Val	Lys	Asp	Leu	Val	Glu	
	305					310					315					320	
40	Phe	Glu	Lys	Leu	Ile	Glu	Lys	Leu	Arg	Glu	Ser	Pro	Ser	Phe	Ala	Ile	
				325					330						335		
	Asp	Leu	Glu	Thr	Ser	Ser	Leu	Asp	Pro	Phe	Asp	Cys	Asp	Ile	Val	Gly	
45				340				345						350			
	Ile	Ser	Val	Ser	Phe	Lys	Pro	Lys	Glu	Ala	Tyr	Tyr	Ile	Pro	Leu	His	
		355					360						365				
50	His	Arg	Asn	Ala	Gln	Asn	Leu	Asp	Glu	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Lys	Leu	
	370						375					380					
55	Lys	Glu	Ile	Leu	Glu	Asp	Pro	Gly	Ala	Lys	Ile	Val	Gly	Gln	Asn	Leu	
	385					390					395					400	
	Lys	Phe	Asp	Tyr	Lys	Val	Leu	Met	Val	Lys	Gly	Val	Glu	Pro	Val	Pro	
60				405					410						415		
	Pro	His	Phe	Asp	Thr	Met	Ile	Ala	Ala	Tyr	Leu	Leu	Glu	Pro	Asn	Glu	
				420				425						430			

Lys	Lys	Phe	Asn	Leu	Asp	Asp	Leu	Ala	Leu	Lys	Phe	Leu	Gly	Tyr	Lys		
		435					440					445					
Met	Thr	Ser	Tyr	Gln	Glu	Leu	Met	Ser	Phe	Ser	Ser	Pro	Leu	Phe	Gly		
	450					455					460						
Phe	Ser	Phe	Ala	Asp	Val	Pro	Val	Glu	Lys	Ala	Ala	Asn	Tyr	Ser	Cys		
465					470					475					480		
Glu	Asp	Ala	Asp	Ile	Thr	Tyr	Arg	Leu	Tyr	Lys	Ile	Leu	Ser	Leu	Lys		
				485					490					495			
Leu	His	Glu	Glu	Arg	Leu	Leu	Trp	Leu	Tyr	Arg	Glu	Val	Glu	Arg	Pro		
			500					505					510				
Leu	Ser	Ala	Val	Leu	Ala	His	Met	Glu	Ala	Thr	Gly	Val	Arg	Leu	Asp		
		515					520					525					
Val	Ala	Tyr	Leu	Arg	Ala	Leu	Ser	Leu	Glu	Val	Ala	Glu	Glu	Ile	Ala		
	530					535					540						
Arg	Leu	Glu	Ala	Glu	Val	Phe	Arg	Leu	Ala	Gly	His	Pro	Phe	Asn	Leu		
545					550					555					560		
Asn	Ser	Arg	Asp	Gln	Leu	Glu	Arg	Val	Leu	Phe	Asp	Glu	Leu	Gly	Leu		
				565				570						575			
Pro	Ala	Ile	Gly	Lys	Thr	Glu	Lys	Thr	Gly	Lys	Arg	Ser	Thr	Ser	Ala		
			580					585					590				
Ala	Val	Leu	Glu	Ala	Leu	Arg	Glu	Ala	His	Pro	Ile	Val	Glu	Lys	Ile		
		595					600					605					
Leu	Gln	Tyr	Arg	Glu	Leu	Thr	Lys	Leu	Lys	Ser	Thr	Tyr	Ile	Asp	Pro		
	610					615					620						
Leu	Pro	Asp	Leu	Ile	His	Pro	Arg	Thr	Gly	Arg	Leu	His	Thr	Arg	Phe		
625					630					635					640		
Asn	Gln	Thr	Ala	Thr	Ala	Thr	Gly	Arg	Leu	Ser	Ser	Ser	Asp	Pro	Asn		
				645					650					655			
Leu	Gln	Asn	Ile	Pro	Val	Arg	Thr	Pro	Leu	Gly	Gln	Arg	Ile	Arg	Arg		
			660					665					670				
Ala	Phe	Ile	Ala	Glu	Glu	Gly	Trp	Leu	Leu	Val	Ala	Leu	Asp	Tyr	Ser		
		675					680					685					
Gln	Ile	Glu	Leu	Arg	Val	Leu	Ala	His	Leu	Ser	Gly	Asp	Glu	Asn	Leu		
	690					695					700						

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Ile Arg Val Phe Gln Glu Gly Arg Asp Ile His Thr Glu Thr Ala Ser
705 710 715 720

Trp Met Phe Gly Val Pro Arg Glu Ala Val Asp Pro Leu Met Arg Arg
725 730 735

Ala Ala Lys Thr Ile Asn Phe Gly Val Leu Tyr Gly Met Ser Ala His
740 745 750

Arg Leu Ser Gln Glu Leu Ala Ile Pro Tyr Glu Glu Ala Gln Ala Phe
755 760 765

Ile Glu Arg Tyr Phe Gln Ser Phe Pro Lys Val Arg Ala Trp Ile Glu
770 775 780

Lys Thr Leu Glu Glu Gly Arg Arg Arg Gly Tyr Val Glu Thr Leu Phe
785 790 795 800

Gly Arg Arg Arg Tyr Val Pro Asp Leu Glu Ala Arg Val Lys Ser Val
805 810 815

Arg Glu Ala Ala Glu Arg Met Ala Phe Asn Met Pro Val Gln Gly Thr
820 825 830

Ala Ala Asp Leu Met Lys Leu Ala Met Val Lys Leu Phe Pro Arg Leu
835 840 845

Glu Glu Met Gly Ala Arg Met Leu Leu Gln Val His Asp Glu Leu Val
850 855 860

Leu Glu Ala Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ala Val Ala Arg Leu Ala Lys
865 870 875 880

Glu Val Met Glu Gly Val Tyr Pro Leu Ala Val Pro Leu Glu Val Glu
885 890 895

Val Gly Ile Gly Glu Asp Trp Leu Ser Ala Lys Glu
900 905

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 10:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 908 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 10:

Met	Arg	Gly	Ser	His	His	His	His	His	His	Ala	Ala	Asp	Asp	Asp	Asp	5
1				5					10					15		
Lys	Met	Arg	Gly	Met	Leu	Pro	Leu	Phe	Glu	Pro	Lys	Gly	Arg	Val	Leu	20
			20					25					30			
Leu	Val	Asp	Gly	His	His	Leu	Ala	Tyr	Arg	Thr	Phe	His	Ala	Leu	Lys	25
		35					40					45				
Gly	Leu	Thr	Thr	Ser	Arg	Gly	Glu	Pro	Val	Gln	Ala	Val	Tyr	Gly	Phe	30
	50					55					60					
Ala	Lys	Ser	Leu	Leu	Lys	Ala	Leu	Lys	Glu	Asp	Gly	Asp	Ala	Val	Ile	35
65					70					75					80	
Val	Val	Phe	Asp	Ala	Lys	Ala	Pro	Ser	Phe	Arg	His	Glu	Ala	Tyr	Gly	40
				85					90					95		
Gly	Tyr	Lys	Ala	Gly	Arg	Ala	Pro	Thr	Pro	Glu	Asp	Phe	Pro	Arg	Gln	45
			100					105					110			
Leu	Ala	Leu	Ile	Lys	Glu	Leu	Val	Asp	Leu	Leu	Gly	Leu	Ala	Arg	Leu	50
		115					120				125					
Glu	Val	Pro	Gly	Tyr	Glu	Ala	Asp	Asp	Val	Leu	Ala	Ser	Leu	Ala	Lys	55
	130					135					140					
Lys	Ala	Glu	Lys	Glu	Gly	Tyr	Glu	Val	Arg	Ile	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	60
145				150						155					160	
Asp	Leu	Tyr	Gln	Leu	Leu	Ser	Asp	Arg	Ile	His	Val	Leu	His	Pro	Glu	65
				165					170					175		
Gly	Tyr	Leu	Ile	Thr	Pro	Ala	Trp	Leu	Trp	Glu	Lys	Tyr	Gly	Leu	Arg	70
			180					185					190			
Pro	Asp	Gln	Trp	Ala	Asp	Tyr	Arg	Ala	Leu	Thr	Gly	Asp	Glu	Ser	Asp	75
		195					200					205				

DE 198 10 879 A

	Asn	Leu	Pro	Gly	Val	Lys	Gly	Ile	Gly	Glu	Lys	Thr	Ala	Arg	Lys	Leu
	210						215					220				
5	Leu	Glu	Glu	Trp	Gly	Ser	Leu	Glu	Ala	Leu	Leu	Lys	Asn	Leu	Asp	Arg
	225					230					235					240
10	Leu	Lys	Pro	Ala	Ile	Arg	Glu	Lys	Ile	Leu	Ala	His	Met	Asp	Asp	Leu
					245					250					255	
15	Lys	Leu	Ser	Trp	Asp	Leu	Ala	Lys	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Pro	Leu	Glu
				260					265					270		
20	Val	Asp	Phe	Ala	Lys	Arg	Arg	Glu	Pro	Asp	Arg	Glu	Arg	Leu	Arg	Ala
		275						280					285			
25	Phe	Leu	Glu	Arg	Leu	Glu	Phe	Gly	Ser	Leu	Leu	His	Glu	Phe	Gly	Leu
	290						295					300				
30	Leu	Glu	Ser	Pro	Pro	Val	Gly	Tyr	Arg	Ile	Val	Lys	Asp	Leu	Val	Glu
	305					310					315					320
35	Phe	Glu	Lys	Leu	Ile	Glu	Lys	Leu	Arg	Glu	Ser	Pro	Ser	Phe	Ala	Ile
					325					330					335	
40	Asp	Leu	Glu	Thr	Ser	Ser	Leu	Asp	Pro	Phe	Asp	Cys	Asp	Ile	Val	Gly
				340					345					350		
45	Ile	Ser	Val	Ser	Phe	Lys	Pro	Lys	Glu	Ala	Tyr	Tyr	Ile	Pro	Leu	His
			355					360					365			
50	His	Arg	Asn	Ala	Gln	Asn	Leu	Asp	Glu	Lys	Glu	Val	Leu	Lys	Lys	Leu
	370						375					380				
55	Lys	Glu	Ile	Leu	Glu	Asp	Pro	Gly	Ala	Lys	Ile	Val	Gly	Gln	Asn	Leu
	385					390					395					400
60	Lys	Phe	Asp	Tyr	Lys	Val	Leu	Met	Val	Lys	Gly	Val	Glu	Pro	Val	Pro
					405					410					415	
65	Pro	His	Phe	Asp	Thr	Met	Ile	Ala	Ala	Tyr	Leu	Leu	Glu	Pro	Asn	Glu
				420					425						430	
70	Lys	Lys	Phe	Asn	Leu	Asp	Asp	Leu	Ala	Leu	Lys	Phe	Leu	Gly	Tyr	Lys
			435					440					445			
75	Met	Thr	Ser	Tyr	Gln	Glu	Leu	Met	Ser	Phe	Ser	Ser	Pro	Leu	Phe	Gly
	450						455					460				
80	Phe	Ser	Phe	Ala	Asp	Val	Pro	Val	Glu	Lys	Ala	Ala	Asn	Tyr	Ser	Cys
	465					470					475					480

Glu	Asp	Ala	Asp	Ile	Thr	Tyr	Arg	Leu	Tyr	Lys	Ile	Leu	Ser	Leu	Lys	
				485					490					495		
Leu	His	Glu	Ala	Asp	Leu	Glu	Asn	Val	Phe	Tyr	Lys	Ile	Glu	Met	Pro	5
			500					505					510			
Leu	Val	Ser	Val	Leu	Ala	Arg	Met	Glu	Leu	Asn	Gly	Val	Arg	Leu	Asp	10
		515					520					525				
Val	Ala	Tyr	Leu	Arg	Ala	Leu	Ser	Leu	Glu	Val	Ala	Glu	Glu	Ile	Ala	15
	530					535					540					
Arg	Leu	Glu	Ala	Glu	Val	Phe	Arg	Leu	Ala	Gly	His	Pro	Phe	Asn	Leu	
545					550					555					560	
Asn	Ser	Arg	Asp	Gln	Leu	Glu	Arg	Val	Leu	Phe	Asp	Glu	Leu	Gly	Leu	20
			565					570						575		
Pro	Ala	Ile	Gly	Lys	Thr	Glu	Lys	Thr	Gly	Lys	Arg	Ser	Thr	Ser	Ala	25
			580					585					590			
Ala	Val	Leu	Glu	Ala	Leu	Arg	Glu	Ala	His	Pro	Ile	Val	Glu	Lys	Ile	
		595					600					605				30
Leu	Gln	Tyr	Arg	Glu	Leu	Thr	Lys	Leu	Lys	Ser	Thr	Tyr	Ile	Asp	Pro	
	610					615					620					
Leu	Pro	Asp	Leu	Ile	His	Pro	Arg	Thr	Gly	Arg	Leu	His	Thr	Arg	Phe	35
625					630					635					640	
Asn	Gln	Thr	Ala	Thr	Ala	Thr	Gly	Arg	Leu	Ser	Ser	Ser	Asp	Pro	Asn	40
				645					650					655		
Leu	Gln	Asn	Ile	Pro	Val	Arg	Thr	Pro	Leu	Gly	Gln	Arg	Ile	Arg	Arg	45
			660					665					670			
Ala	Phe	Ile	Ala	Glu	Glu	Gly	Trp	Leu	Leu	Val	Ala	Leu	Asp	Tyr	Ser	
		675					680					685				
Gln	Ile	Glu	Leu	Arg	Val	Leu	Ala	His	Leu	Ser	Gly	Asp	Glu	Asn	Leu	50
	690					695					700					
Ile	Arg	Val	Phe	Gln	Glu	Gly	Arg	Asp	Ile	His	Thr	Glu	Thr	Ala	Ser	55
705					710					715				720		
Trp	Met	Phe	Gly	Val	Pro	Arg	Glu	Ala	Val	Asp	Pro	Leu	Met	Arg	Arg	
				725					730					735		60
Ala	Ala	Lys	Thr	Ile	Asn	Phe	Gly	Val	Leu	Tyr	Gly	Met	Ser	Ala	His	
			740					745					750			65

Arg Leu Ser Gln Glu Leu Ala Ile Pro Tyr Glu Glu Ala Gln Ala Phe
755 760 765

Ile Glu Arg Tyr Phe Gln Ser Phe Pro Lys Val Arg Ala Trp Ile Glu
770 775 780

Lys Thr Leu Glu Glu Gly Arg Arg Arg Gly Tyr Val Glu Thr Leu Phe
785 790 795 800

Gly Arg Arg Arg Tyr Val Pro Asp Leu Glu Ala Arg Val Lys Ser Val
805 810 815

Arg Glu Ala Ala Glu Arg Met Ala Phe Asn Met Pro Val Gln Gly Thr
820 825 830

Ala Ala Asp Leu Met Lys Leu Ala Met Val Lys Leu Phe Pro Arg Leu
835 840 845

Glu Glu Met Gly Ala Arg Met Leu Leu Gln Val His Asp Glu Leu Val
850 855 860

Leu Glu Ala Pro Lys Glu Arg Ala Glu Ala Val Ala Arg Leu Ala Lys
865 870 875 880

Glu Val Met Glu Gly Val Tyr Pro Leu Ala Val Pro Leu Glu Val Glu
885 890 895

Val Gly Ile Gly Glu Asp Trp Leu Ser Ala Lys Glu
900 905

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 11:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

(A) LÄNGE: 949 Aminosäuren

(B) ART: Aminosäure

(C) STRANGFORM: Einzelstrang

(D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 11:

Met Arg Gly Ser His His His His His His Ala Ala Asp Asp Asp Asp
1 5 10 15

Lys Met Arg Gly Met Leu Pro Leu Phe Glu Pro Lys Gly Arg Val Leu
20 25 30

Leu Val Asp Gly His His Leu Ala Tyr Arg Thr Phe His Ala Leu Lys
35 40 45

E 198 10 879 A 1

Gly	Leu	Thr	Thr	Ser	Arg	Gly	Glu	Pro	Val	Gln	Ala	Val	Tyr	Gly	Phe	
50						55				60						
Ala	Lys	Ser	Leu	Leu	Lys	Ala	Leu	Lys	Glu	Asp	Gly	Asp	Ala	Val	Ile	5
65					70				75						80	
Val	Val	Phe	Asp	Ala	Lys	Ala	Pro	Ser	Phe	Arg	His	Glu	Ala	Tyr	Gly	10
				85					90					95		
Gly	Tyr	Lys	Ala	Gly	Arg	Ala	Pro	Thr	Pro	Glu	Asp	Phe	Pro	Arg	Gln	15
			100					105					110			
Leu	Ala	Leu	Ile	Lys	Glu	Leu	Val	Asp	Leu	Leu	Gly	Leu	Ala	Arg	Leu	
		115					120					125				
Glu	Val	Pro	Gly	Tyr	Glu	Ala	Asp	Asp	Val	Leu	Ala	Ser	Leu	Ala	Lys	20
	130					135					140					
Lys	Ala	Glu	Lys	Glu	Gly	Tyr	Glu	Val	Arg	Ile	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	25
145					150					155					160	
Asp	Leu	Tyr	Gln	Leu	Leu	Ser	Asp	Arg	Ile	His	Val	Leu	His	Pro	Glu	
				165					170					175		30
Gly	Tyr	Leu	Ile	Thr	Pro	Ala	Trp	Leu	Trp	Glu	Lys	Tyr	Gly	Leu	Arg	
			180					185					190			
Pro	Asp	Gln	Trp	Ala	Asp	Tyr	Arg	Ala	Leu	Thr	Gly	Asp	Glu	Ser	Asp	35
		195					200					205				
Asn	Leu	Pro	Gly	Val	Lys	Gly	Ile	Gly	Glu	Lys	Thr	Ala	Arg	Lys	Leu	40
	210					215					220					
Leu	Glu	Glu	Trp	Gly	Ser	Leu	Glu	Ala	Leu	Leu	Lys	Asn	Leu	Asp	Arg	
225					230					235					240	45
Leu	Lys	Pro	Ala	Ile	Arg	Glu	Lys	Ile	Leu	Ala	His	Met	Asp	Asp	Leu	
				245					250					255		
Lys	Leu	Ser	Trp	Asp	Leu	Ala	Lys	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Pro	Leu	Glu	50
			260					265					270			
Val	Asp	Phe	Ala	Lys	Arg	Arg	Glu	Pro	Asp	Arg	Glu	Arg	Leu	Arg	Ala	55
		275					280					285				
Phe	Leu	Glu	Arg	Leu	Glu	Phe	Gly	Ser	Leu	Leu	His	Glu	Phe	Gly	Leu	
	290					295					300					60
Leu	Glu	Ser	Pro	His	Pro	Ala	Val	Val	Asp	Ile	Phe	Glu	Tyr	Asp	Ile	
305					310					315					320	

65

Pro Phe Ala Lys Arg Tyr Leu Ile Asp Lys Gly Leu Ile Pro Met Glu
325 330 335

5 Gly Glu Glu Glu Leu Lys Ile Leu Ala Phe Asp Ile Glu Thr Leu Tyr
340 345 350

10 His Glu Gly Glu Glu Phe Gly Lys Gly Pro Ile Ile Met Ile Ser Tyr
355 360 365

15 Ala Asp Glu Asn Glu Ala Lys Val Ile Thr Trp Lys Asn Ile Asp Leu
370 375 380

Pro Tyr Val Glu Val Val Ser Ser Glu Arg Glu Met Ile Lys Arg Phe
385 390 395 400

20 Leu Arg Ile Ile Arg Glu Lys Asp Pro Asp Ile Ile Val Thr Tyr Asn
405 410 415

25 Gly Asp Ser Phe Asp Phe Pro Tyr Leu Ala Lys Arg Ala Glu Lys Leu
420 425 430

30 Gly Ile Lys Leu Thr Ile Gly Arg Asp Gly Ser Glu Pro Lys Met Gln
435 440 445

Arg Ile Gly Asp Met Thr Ala Val Glu Val Lys Gly Arg Ile His Phe
450 455 460

35 Asp Leu Tyr His Val Ile Thr Arg Thr Ile Asn Leu Pro Thr Tyr Thr
465 470 475 480

40 Leu Glu Ala Val Tyr Glu Ala Ile Phe Gly Lys Pro Lys Glu Lys Val
485 490 495

Tyr Ala Asp Glu Ile Ala Lys Ala Trp Glu Ser Gly Glu Asn Leu Glu
500 505 510

45 Arg Val Ala Lys Tyr Ser Met Glu Asp Ala Lys Ala Thr Tyr Glu Leu
515 520 525

50 Gly Lys Glu Phe Leu Pro Met Glu Ile Gln Leu Ser Glu Arg Leu Leu
530 535 540

55 Trp Leu Tyr Arg Glu Val Glu Arg Pro Leu Ser Ala Val Leu Ala His
545 550 555 560

Met Glu Ala Thr Gly Val Arg Leu Asp Val Ala Tyr Leu Arg Ala Leu
565 570 575

60 Ser Leu Glu Val Ala Glu Glu Ile Ala Arg Leu Glu Ala Glu Val Phe
580 585 590

65

Arg	Leu	Ala	Gly	His	Pro	Phe	Asn	Leu	Asn	Ser	Arg	Asp	Gln	Leu	Glu		
	595						600					605					
Arg	Val	Leu	Phe	Asp	Glu	Leu	Gly	Leu	Pro	Ala	Ile	Gly	Lys	Thr	Glu		5
	610						615					620					
Lys	Thr	Gly	Lys	Arg	Ser	Thr	Ser	Ala	Ala	Val	Leu	Glu	Ala	Leu	Arg		10
625					630					635					640		
Glu	Ala	His	Pro	Ile	Val	Glu	Lys	Ile	Leu	Gln	Tyr	Arg	Glu	Leu	Thr		15
				645					650					655			
Lys	Leu	Lys	Ser	Thr	Tyr	Ile	Asp	Pro	Leu	Pro	Asp	Leu	Ile	His	Pro		
			660					665					670				
Arg	Thr	Gly	Arg	Leu	His	Thr	Arg	Phe	Asn	Gln	Thr	Ala	Thr	Ala	Thr		20
		675					680						685				
Gly	Arg	Leu	Ser	Ser	Ser	Asp	Pro	Asn	Leu	Gln	Asn	Ile	Pro	Val	Arg		25
	690					695					700						
Thr	Pro	Leu	Gly	Gln	Arg	Ile	Arg	Arg	Ala	Phe	Ile	Ala	Glu	Glu	Gly		30
705					710					715					720		
Trp	Leu	Leu	Val	Ala	Leu	Asp	Tyr	Ser	Gln	Ile	Glu	Leu	Arg	Val	Leu		
				725					730					735			
Ala	His	Leu	Ser	Gly	Asp	Glu	Asn	Leu	Ile	Arg	Val	Phe	Gln	Glu	Gly		35
			740					745					750				
Arg	Asp	Ile	His	Thr	Glu	Thr	Ala	Ser	Trp	Met	Phe	Gly	Val	Pro	Arg		40
		755					760					765					
Glu	Ala	Val	Asp	Pro	Leu	Met	Arg	Arg	Ala	Ala	Lys	Thr	Ile	Asn	Phe		45
	770					775					780						
Gly	Val	Leu	Tyr	Gly	Met	Ser	Ala	His	Arg	Leu	Ser	Gln	Glu	Leu	Ala		
785					790					795					800		
Ile	Pro	Tyr	Glu	Glu	Ala	Gln	Ala	Phe	Ile	Glu	Arg	Tyr	Phe	Gln	Ser		50
				805					810					815			
Phe	Pro	Lys	Val	Arg	Ala	Trp	Ile	Glu	Lys	Thr	Leu	Glu	Glu	Gly	Arg		55
			820					825					830				
Arg	Arg	Gly	Tyr	Val	Glu	Thr	Leu	Phe	Gly	Arg	Arg	Arg	Tyr	Val	Pro		60
		835					840					845					
Asp	Leu	Glu	Ala	Arg	Val	Lys	Ser	Val	Arg	Glu	Ala	Ala	Glu	Arg	Met		65
	850					855					860						

Ala Phe Asn Met Pro Val Gln Gly Thr Ala Ala Asp Leu Met Lys Leu
865 870 875 880

Ala Met Val Lys Leu Phe Pro Arg Leu Glu Glu Met Gly Ala Arg Met
885 890 895

Leu Leu Gln Val His Asp Glu Leu Val Leu Glu Ala Pro Lys Glu Arg
900 905 910

Ala Glu Ala Val Ala Arg Leu Ala Lys Glu Val Met Glu Gly Val Tyr
915 920 925

Pro Leu Ala Val Pro Leu Glu Val Glu Val Gly Ile Gly Glu Asp Trp
930 935 940

Leu Ser Ala Lys Glu
945

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 12:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 982 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 12:

Met Arg Gly Ser His His His His His His Ala Ala Asp Asp Asp Asp
1 5 10 15

Lys Met Arg Gly Met Leu Pro Leu Phe Glu Pro Lys Gly Arg Val Leu
20 25 30

Leu Val Asp Gly His His Leu Ala Tyr Arg Thr Phe His Ala Leu Lys
35 40 45

Gly Leu Thr Thr Ser Arg Gly Glu Pro Val Gln Ala Val Tyr Gly Phe
50 55 60

Ala Lys Ser Leu Leu Lys Ala Leu Lys Glu Asp Gly Asp Ala Val Ile
65 70 75 80

Val Val Phe Asp Ala Lys Ala Pro Ser Phe Arg His Glu Ala Tyr Gly
85 90 95

Gly Tyr Lys Ala Gly Arg Ala Pro Thr Pro Glu Asp Phe Pro Arg Gln
100 105 110

Leu	Ala	Leu	Ile	Lys	Glu	Leu	Val	Asp	Leu	Leu	Gly	Leu	Ala	Arg	Leu	
	115						120					125				
Glu	Val	Pro	Gly	Tyr	Glu	Ala	Asp	Asp	Val	Leu	Ala	Ser	Leu	Ala	Lys	5
	130					135					140					
Lys	Ala	Glu	Lys	Glu	Gly	Tyr	Glu	Val	Arg	Ile	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	10
145					150					155					160	
Asp	Leu	Tyr	Gln	Leu	Leu	Ser	Asp	Arg	Ile	His	Val	Leu	His	Pro	Glu	
			165						170					175		15
Gly	Tyr	Leu	Ile	Thr	Pro	Ala	Trp	Leu	Trp	Glu	Lys	Tyr	Gly	Leu	Arg	
		180						185					190			
Pro	Asp	Gln	Trp	Ala	Asp	Tyr	Arg	Ala	Leu	Thr	Gly	Asp	Glu	Ser	Asp	20
		195					200					205				
Asn	Leu	Pro	Gly	Val	Lys	Gly	Ile	Gly	Glu	Lys	Thr	Ala	Arg	Lys	Leu	25
	210					215					220					
Leu	Glu	Glu	Trp	Gly	Ser	Leu	Glu	Ala	Leu	Leu	Lys	Asn	Leu	Asp	Arg	
225					230					235					240	30
Leu	Lys	Pro	Ala	Ile	Arg	Glu	Lys	Ile	Leu	Ala	His	Met	Asp	Asp	Leu	
			245						250				255			
Lys	Leu	Ser	Trp	Asp	Leu	Ala	Lys	Val	Arg	Thr	Asp	Leu	Pro	Leu	Glu	35
			260					265					270			
Val	Asp	Phe	Ala	Lys	Arg	Arg	Glu	Pro	Asp	Arg	Glu	Arg	Leu	Arg	Ala	40
		275					280					285				
Phe	Leu	Glu	Arg	Leu	Glu	Phe	Gly	Ser	Leu	Leu	His	Glu	Phe	Gly	Leu	
	290					295					300					45
Leu	Glu	Ser	Pro	Val	Arg	Glu	His	Pro	Ala	Val	Val	Asp	Ile	Phe	Glu	
305					310					315					320	
Tyr	Asp	Ile	Pro	Phe	Ala	Lys	Arg	Tyr	Leu	Ile	Asp	Lys	Gly	Leu	Ile	50
				325					330					335		
Pro	Met	Glu	Gly	Glu	Glu	Glu	Leu	Lys	Ile	Leu	Ala	Phe	Asp	Ile	Glu	55
			340					345					350			
Thr	Leu	Tyr	His	Glu	Gly	Glu	Glu	Phe	Gly	Lys	Gly	Pro	Ile	Ile	Met	
		355					360					365				60
Ile	Ser	Tyr	Ala	Asp	Glu	Asn	Glu	Ala	Lys	Val	Ile	Thr	Trp	Lys	Asn	
	370					375					380					65

Ile Asp Leu Pro Tyr Val Glu Val Val Ser Ser Glu Arg Glu Met Ile
385 390 395 400

Lys Arg Phe Leu Arg Ile Ile Arg Glu Lys Asp Pro Asp Ile Ile Val
405 410 415

Thr Tyr Asn Gly Asp Ser Phe Asp Phe Pro Tyr Leu Ala Lys Arg Ala
420 425 430

Glu Lys Leu Gly Ile Lys Leu Thr Ile Gly Arg Asp Gly Ser Glu Pro
435 440 445

Lys Met Gln Arg Ile Gly Asp Met Thr Ala Val Glu Val Lys Gly Arg
450 455 460

Ile His Phe Asp Leu Tyr His Val Ile Thr Arg Thr Ile Asn Leu Pro
465 470 475 480

Thr Tyr Thr Leu Glu Ala Val Tyr Glu Ala Ile Phe Gly Lys Pro Lys
485 490 495

Glu Lys Val Tyr Ala Asp Glu Ile Ala Lys Ala Trp Glu Ser Gly Glu
500 505 510

Asn Leu Glu Arg Val Ala Lys Tyr Ser Met Glu Asp Ala Lys Ala Thr
515 520 525

Tyr Glu Leu Gly Lys Glu Phe Leu Pro Met Glu Ile Gln Leu Ser Arg
530 535 540

Leu Val Gly Gln Pro Leu Trp Asp Val Ser Arg Ser Ser Thr Gly Asn
545 550 555 560

Leu Val Glu Trp Phe Leu Leu Arg Lys Ala Tyr Glu Arg Asn Glu Val
565 570 575

Ala Pro Asn Lys Pro Ser Glu Glu Glu Tyr Gln Arg Arg Leu Arg Glu
580 585 590

Ser Tyr Thr Gly Gly Phe Val Arg Leu Asp Val Ala Tyr Leu Arg Ala
595 600 605

Leu Ser Leu Glu Val Ala Glu Glu Ile Ala Arg Leu Glu Ala Glu Val
610 615 620

Phe Arg Leu Ala Gly His Pro Phe Asn Leu Asn Ser Arg Asp Gln Leu
625 630 635 640

Glu Arg Val Leu Phe Asp Glu Leu Gly Leu Pro Ala Ile Gly Lys Thr
645 650 655

Glu Lys Thr Gly Lys Arg Ser Thr Ser Ala Ala Val Leu Glu Ala Leu
660 665 670

Arg Glu Ala His Pro Ile Val Glu Lys Ile Leu Gln Tyr Arg Glu Leu
675 680 685

Thr Lys Leu Lys Ser Thr Tyr Ile Asp Pro Leu Pro Asp Leu Ile His
690 695 700

Pro Arg Thr Gly Arg Leu His Thr Arg Phe Asn Gln Thr Ala Thr Ala
705 710 715 720

Thr Gly Arg Leu Ser Ser Ser Asp Pro Asn Leu Gln Asn Ile Pro Val
725 730 735

Arg Thr Pro Leu Gly Gln Arg Ile Arg Arg Ala Phe Ile Ala Glu Glu
740 745 750

Gly Trp Leu Leu Val Ala Leu Asp Tyr Ser Gln Ile Glu Leu Arg Val
755 760 765

Leu Ala His Leu Ser Gly Asp Glu Asn Leu Ile Arg Val Phe Gln Glu
770 775 780

Gly Arg Asp Ile His Thr Glu Thr Ala Ser Trp Met Phe Gly Val Pro
785 790 795 800

Arg Glu Ala Val Asp Pro Leu Met Arg Arg Ala Ala Lys Thr Ile Asn
805 810 815

Phe Gly Val Leu Tyr Gly Met Ser Ala His Arg Leu Ser Gln Glu Leu
820 825 830

Ala Ile Pro Tyr Glu Glu Ala Gln Ala Phe Ile Glu Arg Tyr Phe Gln
835 840 845

Ser Phe Pro Lys Val Arg Ala Trp Ile Glu Lys Thr Leu Glu Glu Gly
850 855 860

Arg Arg Arg Gly Tyr Val Glu Thr Leu Phe Gly Arg Arg Arg Tyr Val
865 870 875 880

Pro Asp Leu Glu Ala Arg Val Lys Ser Val Arg Glu Ala Ala Glu Arg
885 890 895

Met Ala Phe Asn Met Pro Val Gln Gly Thr Ala Ala Asp Leu Met Lys
900 905 910

Leu Ala Met Val Lys Leu Phe Pro Arg Leu Glu Glu Met Gly Ala Arg
915 920 925

Met Leu Leu Gln Val His Asp Glu Leu Val Leu Glu Ala Pro Lys Glu
 930 935 940

Arg Ala Glu Ala Val Ala Arg Leu Ala Lys Glu Val Met Glu Gly Val
 945 950 955 960

Tyr Pro Leu Ala Val Pro Leu Glu Val Glu Val Gly Ile Gly Glu Asp
 965 970 975

Trp Leu Ser Ala Lys Glu
 980

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 13:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 66 Basenpaare
- (B) ART: Nucleotid
- (C) STRANGFORM: Einzelstrang
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Sonstige Nucleinsäure

- (A) BESCHREIBUNG: /desc = "oligonucleotide"

(ix) MERKMAL:

- (A) NAME/SCHLÜSSEL: CDS
- (B) LAGE: 1..66

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 13:

GAA TTC ATG AGG GGC TCG CAT CAC CAT CAC CAT CAC GCT GCT GAC GAT 48
 GAC GAT AAA ATG AGG GGC 66

(2) ANGABEN ZU SEQ ID NO: 14:

(i) SEQUENZKENNZEICHEN:

- (A) LÄNGE: 20 Aminosäuren
- (B) ART: Aminosäure
- (D) TOPOLOGIE: linear

(ii) ART DES MOLEKÜLS: Protein

(xi) SEQUENZBESCHREIBUNG: SEQ ID NO: 14:

Met Arg Gly Ser His His His His His His Ala Ala Asp Asp Asp Asp
 1 5 10 15

Lys Met Arg Gly
 20

Patentansprüche

1. Polymerasenchimäre zusammengesetzt aus funktionellen Aminosäurefragmenten von mindestens zwei unterschiedlichen Polymerasen, wobei die funktionellen Aminosäurefragmenten in der Polymerasenchimäre aktiv, sind und die Polymerasenchimäre 5'-3'-Polymeraseaktivität aufweist.

2. Polymerasenchimäre gemäß Anspruch 1 zusammengesetzt aus funktionellen Aminosäurefragmenten von mindestens zwei unterschiedlichen Polymerasen, wobei die erste oder die zweite Polymerase 3'-5'-Exonukleaseaktivität aufweist und die Polymerasenchimäre sowohl 5'-3'-Polymeraseaktivität als auch 3'-5'-Exonukleaseaktivität aufweist.
3. Polymerasenchimäre gemäß Anspruch oder 2, wobei die Aminosäurefragmente jeweils Polymerasendomänen der ersten oder zweiten Polymerase entsprechen. 5
4. Polymerasenchimäre gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, wobei die erste oder die zweite Polymerase die Taq DNA Polymerase ist.
5. Polymerasenchimäre gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die 3'-5'-Exonukleaseaktivität aufweisende Polymerase eine Pol-I-Typ-Polymerase ist. 10
6. Polymerasenchimäre gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die 3'-5'-Exonukleaseaktivität aufweisende Polymerase eine Pol-II-Typ-Polymerase ist.
7. Polymerasenchimäre gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei in die Aminosäuresequenz der Chimäre Histidin-tags eingebaut wurden.
8. DNA-Sequenz einer Polymerasenchimäre gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7. 15
9. DNA-Sequenz einer Polymerasenchimäre gemäß SEQ.ID.No 1.
10. DNA-Sequenz einer Polymerasenchimäre, gemäß SEQ.ID.No 2.
11. DNA-Sequenz einer Polymerasenchimäre gemäß SEQ.ID.No 3.
12. DNA-Sequenz einer Polymerasenchimäre gemäß SEQ.ID.No 4.
13. DNA-Sequenz einer Polymerasenchimäre gemäß SEQ.ID.No 5. 20
14. DNA-Sequenz einer Polymerasenchimäre gemäß SEQ.ID.No 6.
15. Vektor enthaltend eine DNA-Sequenz gemäß der Ansprüche 8 bis 14.
16. Transformierte Zelle die den Vektor gemäß Anspruch 15 enthält.
17. Verfahren zur Herstellung der Polymerasenchimären gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Verfahren die folgenden Schritte umfaßt: 25
 - Planung von Varianten mit Hilfe von Aminosäuresequenzalignments, von 3D-Modellen oder mit Hilfe von experimentell ermittelten 3D-Strukturen
 - gentechnische Herstellung der Domänenaustauschvarianten
 - Legierung der DNA-Fragmente in Ausgangsvektoren
 - Expression der Chimären, in einem Wirt, der durch DNA-Fragment tragenden Vektoren transformiert wurde
 - Aufreinigung der exprimierten Polymerasenchimäre 30
18. Verwendung der Polymerasenchimären gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7 zur PCR.
19. Verwendung der Polymerasenchimären gemäß Anspruch 1 zur Sequenzierung von DNA-Fragmenten.
20. Verwendung der Polymerasenchimären gemäß Anspruch 1 zur RT-PCR ausgehend von einem RNA-template.
21. Kit enthaltend eine Polymerasenchimäre gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7. 35

Hierzu 22 Seite(n) Zeichnungen

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

Abbildung 1/1**SEQ ID No.: 1****DNA-Sequenz:**

```
1  ATGAGGGGCT  CGCATCACCA  TCACCATCAC  GCTGCTGACG  ATGACGATAA
51  AATGAGGGGC  ATGCTACCGC  TATTTGAGCC  CAAGGGCCGG  GTCCTCCTGG
101 TCGACGGCCA  CCACCTGGCC  TACCGCACCT  TCCACGCCCT  GAAGGGCCTC
151 ACCACCAGCC  GGGGGGAGCC  GGTGCAGGCG  GTCTACGGCT  TCGCCAAGAG
201 CCTCCTCAAG  GCCCTCAAGG  AGGACGGGGA  CGCGGTGATC  GTGGTCTTTG
251 ACGCCAAGGC  CCCCTCCTTC  CGCCACGAGG  CCTACGGGGG  GTACAAGGCG
301 GGCCGGGCCC  CCACGCCGGA  GGACTTTCCC  CGGCAACTCG  CCCTCATCAA
351 GGAGCTGGTG  GACCTCCTGG  GGCTGGCGCG  CCTCGAGGTC  CCGGGCTACG
401 AGGCGGACGA  CGTCCTGGCC  AGCCTGGCCA  AGAAGGCGGA  AAAGGAGGGC
451 TACGAGGTCC  GCATCCTCAC  CGCCGACAAA  GACCTTTACC  AGCTCCTTTC
501 CGACCGCATC  CACGTCCTCC  ACCCCGAGGG  GTACCTCATC  ACCCCGGCCT
551 GGCTTTGGGA  AAAGTACGGC  CTGAGGCCCC  ACCAGTGGGC  CGACTACCGG
601 GCCCTGACCG  GGGACGAGTC  CGACAACCTT  CCCGGGGTCA  AGGGCATCGG
651 GGAGAAGACG  GCGAGGAAGC  TTCTGGAGGA  GTGGGGGAGC  CTGGAAGCCC
701 TCCTCAAGAA  CCTGGACCGG  CTGAAGCCCG  CCATCCGGGA  GAAGATCCTG
751 GCCCACATGG  ACGATCTGAA  GCTCTCCTGG  GACCTGGCCA  AGGTGCGCAC
801 CGACCTGCCC  CTGGAGGTGG  ACTTCGCCAA  AAGGCGGGAG  CCCGACCGGG
851 AGAGGCTTAG  GGCCTTTCTG  GAGAGGCTTG  AGTTTGGCAG  CCTCCTCCAC
901 GAGTTCGGCC  TTCTGGAAAG  CCCCTATGAC  AACTACGTCA  CCATCCTTGA
951 TGAAGAAACA  CTGAAAGCGT  GGATTGCGAA  GCTGGAAAAA  GCGCCGGTAT
1001 TTGCATTTGA  TACCGAAACC  GACAGCCTTG  ATAACATCTC  TGCTAACCTG
1051 GTCGGGCTTT  CTTTTGCTAT  CGAGCCAGGC  GTAGCGGCAT  ATATTCCGGT
1101 TGCTCATGAT  TATCTTGATG  CGCCCGATCA  AATCTCTCGC  GAGCGTGCAC
1151 TCGAGTTGCT  AAAACCGCTG  CTGGAAGATG  AAAAGGCGCT  GAAGGTCGGG
1201 CAAAACCTGA  AATACGATCG  CGGTATTCTG  GCGAACTACG  GCATTGAACT
1251 GCGTGGGATT  GCGTTTGATA  CCATGCTGGA  GTCCTACATT  CTCAATAGCG
1301 TTGCCGGGCG  TCACGATATG  GACAGCCTCG  CGGAACGTTG  GTTGAAGCAC
1351 AAAACCATCA  CTTTTGAAGA  GATTGCTGGT  AAAGGCAAAA  ATCAACTGAC
1401 CTTTAACCAG  ATTGCCCTCG  AAGAAGCCGG  ACGTTACGCC  GCCGAAGATG
1451 CAGATGTAC  CTTGCAGTTG  CATCTGAAAA  TGTGGCCGGA  TCTGCAAAAA
1501 CACGAGAGGC  TCCTTTGGCT  TTACCGGGAG  GTGGAGAGGC  CCCTTTCGCG
1551 TGTCCTGGCC  CACATGGAGG  CCACGGGGGT  GCGCCTGGAC  TTGGCCTATC
1601 TCAGGGCCTT  GTCCCTGGAG  GTGGCCGAGG  AGGTGCGCCG  CCTCGAGCC
1651 GAGGTCTTCC  GCCTGGCCGG  CCACCCCTTC  AACCTCAACT  CCCGGGACCA
1701 GCTGGAAAGG  GTCCTCTTTG  ACGAGCTAGG  GCTTCCCGCC  ATCGGCAAGA
1751 CGGAGAAGAC  CGGCAAGCGC  TCCACCAGCG  CCGCCGTCCT  GGAGGCCCTC
1801 CGCGAGGCCC  ACCCCATCGT  GGAGAAGATC  CTGCAGTACC  GGGAGCTCAC
1851 CAAGCTGAAG  AGCACCTACA  TTGACCCCTT  GCCGGACCTC  ATCCACCCCA
1901 GGACGGGCCG  CCTCCACACC  CGCTTCAACC  AGACGGCCAC  GGCCACGGGC
1951 AGGCTAAGTA  GTCCTGATCC  CAACCTCCAG  AACATCCCCG  TCCGCACCCC
2001 GCTTGGGCAG  AGGATCCGCC  GGGCCTTCAT  CGCCGAGGAG  GGGTGGCTAT
2051 TGGTGGCCCT  GGAATATAGC  CAGATAGAGC  TCAGGGTGCT  GGCCCACCTC
2101 TCCGGCGACG  AGAACCTGAT  CCGGGTCTTC  CAGGAGGGGC  GGGACATCCA
2151 CACGGAGACC  GCCAGCTGGA  TGTTCGGCGT  CCCCCGGGAG  GCCGTGGACC
2201 CCCTGATGCG  CCGGGCGGCC  AAGACCATCA  ACTTCGGGGT  CCTCTACGGC
2251 ATGTCGGCCC  ACCGCCTCTC  CCAGGAGCTA  GCCATCCCTT  ACGAGGAGGC
2301 CCAGGCCTTC  ATTGAGCGCT  ACTTTCAGAG  CTTCCCCAAG  GTGCGGGCCT
2351 GGATTGAGAA  GACCCTGGAG  GAGGGCAGGA  GGCGGGGGTA  CGTGGAGACC
2401 CTCTTCGGCC  GCCGCCGCTA  CGTGCCAGAC  CTAGAGGCCC  GGGTGAAGAG
2451 CGTGCGGGAG  GCGGCCGAGC  GCATGGCCTT  CAACATGCCC  GTCCAGGGCA
2501 CCGCCGCCGA  CCTCATGAAG  CTGGCTATGG  TGAAGCTCTT  CCCAGGCTG
```

Abbildung 1/2
SEQ ID No.: 1

2551 GAGGAAATGG GGGCCAGGAT GCTCCTTCAG GTCCACGACG AGCTGGTCCT
2601 CGAGGCCCCA AAAGAGAGGG CGGAGGCCGT GGCCCGGCTG GCCAAGGAGG
2651 TCATGGAGGG GGTGTATCCC CTGGCCGTGC CCCTGGAGGT GGAGGTGGGG
2701 ATAGGGGAGG ACTGGCTCTC CGCCAAGGAG TGA

SEQ ID No.: 7**Aminosäuresequenz:**

1 MRGSHHHHHH AADDDDKMRG MLPLFEPKGR VLLVDGHHLA YRTFHALKGL
51 TTSRGEPVQA VYGFAKSLK ALKEDGDAVI VVFDKAPSF RHEAYGGYKA
101 GRAPTEPDFP RQLALIKELV DLLGLARLEV PGYEADDVLA SLAKKAEKEG
151 YEVRILTADK DLYQLSDRI HVLHPÉGYLI TPAWLWEKYG LRPDQWADYR
201 ALTGDESDNL PGVKGIGECT ARKLLEEWGS LEALLKNLDR LKPAIREKIL
251 AHMDDLKLSW DLAKVRTDLP LEVDFAKRRE PDRERLRAFL ERLEFGSLH
301 EFGLLESPYD NYVTILDEET LKAWIAKLEK APVFAFDTET DSLDNISANL
351 VGLSFAIEPG VAAYIPVAHD YLDAPDQISR ERALELLKPL LEDEKALKVG
401 QNLKYDRGIL ANYGIELRGI AFDTMLESYI LNSVAGRHDMS DLAERWLKH
451 KTITFEEIAG KGKNQLTFNQ IALEEAGRYA AEDADVTLQL HLKMWPDLOK
501 HERLLWLYRE VERPLSAVLA HMEATGVRLD VAYLRALSLE VAEVVARLEA
551 EVFRLAGHPF NLNSRDQLER VLFDELGLPA IGKTEKTGKR STSAÄVLEAL
601 REAHPIVEKI LQYRELTKLK STYIDPLPDL IHPRTGRLHT RFNQATATG
651 RLSSSDPNLQ NIPVRTPLGQ RIRRAFIAEE GWLLVALDYS QIELRVLAHL
701 SGDENLIRVF QEGRDIHTET ASWMFGVPRE AVDPLMRAA KTINFGVLYG
751 MSAHRLSQEL AIPYEEAQAF IERYFQSFPK VRAWIEKTLE EGRRRGYVET
801 LFGRRRYVPD LEARVKSVRE AAERMAFNMP VQGTADLMK LAMVKLFPRL
851 EEMGARMLLQ VHDELVLLEAP KERAÉAVARL AKEVMÉGVYP LAVPLEVEVG
901 IGEDWLSAKE

Abbildung 2/1
SEQ ID No.: 2**DNA-Sequenz:**

1	ATGAGGGGCT	CGCATCACCA	TCACCATCAC	GCTGCTGACG	ATGACGATAA
51	AATGAGGGGC	ATGCTACCGC	TATTTGAGCC	CAAGGGCCGG	GTCTCCTGG
101	TCGACGGCCA	CCACCTGGCC	TACCGCACCT	TCCACGCCCT	GAAGGGCCTC
151	ACCACCAGCC	GGGGGGAGCC	GGTGCAGGCG	GTCTACGGCT	TCGCCAAGAG
201	CCTCCTCAAG	GCCCTCAAGG	AGGACGGGGA	CGCGGTGATC	GTGGTCTTTG
251	ACGCCAAGGC	CCCCTCCTTC	CGCCACGAGG	CCTACGGGGG	GTACAAGGCG
301	GGCCGGGCCC	CCACGCCGGA	GGACTTTCCC	CGGCAACTCG	CCCTCATCAA
351	GGAGCTGGTG	GACCTCCTGG	GGCTGGCGCG	CCTCGAGGTC	CCGGGCTACG
401	AGGCGGACGA	CGTCCTGGCC	AGCCTGGCCA	AGAAGGCGGA	AAAGGAGGGC
451	TACGAGGTCC	GCATCCTCAC	CGCCGACAAA	GACCTTTACC	AGTCCTTTTC
501	CGACCGCATC	CACGTCTCCT	ACCCCGAGGG	GTACCTCATC	ACCCCGGCCT
551	GGCTTTGGGA	AAAGTACGGC	CTGAGGCCCG	ACCAGTGGGC	CGACTACCGG
601	GCCCTGACCG	GGGACGAGTC	CGACAACCTT	CCCGGGGTCA	AGGGCATCGG
651	GGAGAAGACG	GCGAGGAAGC	TTCTGGAGGA	GTGGGGGAGC	CTGGAAGCCC
701	TCCTCAAGAA	CCTGGACCGG	CTGAAGCCCG	CCATCCGGGA	GAAGATCCTG
751	GCCACATGG	ACGATCTGAA	GCTCTCCTGG	GACCTGGCCA	AGGTGCGCAC
801	CGACCTGCCC	CTGGAGGTGG	ACTTCGCCAA	AAGGCGGGAG	CCCGACCGGG
851	AGAGGCTTAG	GGCCTTTCTG	GAGAGGCTTG	AGTTTGGCAG	CCTCCTCCAC
901	GAGTTCGGCC	TTCTGGAAAG	CCCTATGAC	AACTACGTCA	CCATCCTTGA
951	TGAAGAAACA	CTGAAAGCGT	GGATTGCGAA	GCTGGAAAAA	GCGCCGGTAT
1001	TTGCATTTGA	TACCGAAACC	GACAGCCTTG	ATAACATCTC	TGCTAACCTG
1051	GTCGGGCTTT	CTTTTGCTAT	CGAGCCAGGC	GTAGCGGCAT	ATATTCCGGT
1101	TGCTCATGAT	TATCTTGATG	CGCCCGATCA	AATCTCTCGC	GAGCGTGCAC
1151	TCAGATTGCT	AAAACCGCTG	CTGGAAGATG	AAAAGGCGCT	GAAGGTGCGG
1201	CAAAACCTGA	AATACGATCG	CGGTATTCTG	GCGAACTACG	GCATTGAACT
1251	GCGTGGGATT	GCGTTTGATA	CCATCTGGA	GTCCTACATT	CTCAATAGCG
1301	TTGCCGGGCG	TCACGATATG	GACAGCCTCG	CGGAACGTTG	GTTGAAGCAC
1351	AAAACCATCA	CTTTTGAAGA	GATTGCTGGT	AAAGGCAAAA	ATCAACTGAC
1401	CTTTAACCAG	ATTGCCCTCG	AAGAAGCCGG	ACGTTACGCC	GCCGAAGATG
1451	CAGATGTCAC	CTTGCACTTG	CATCTGAAAA	TGTGGCCGGA	TCTGCAAAAA
1501	CACAAAGGGC	CGTTGAACGT	CTTCGAGAAT	ATCGAAATGC	CGCTGGTGCC
1551	GGTGCTTTCA	CGCATTGAAC	GTAACGGTGT	GCGCCTGGAC	GTGGCCTATC
1601	TCAGGGCCTT	GTCCCTGGAG	GTGGCCGAGG	AGATCGCCCG	CCTCGAGGCC
1651	GAGGTCTTCC	GCCTGGCCGG	CCACCCCTTC	AACCTCAACT	CCCGGGACCA
1701	GCTGGAAAGG	GTCCTCTTTG	ACGAGCTAGG	GCTTCCCGCC	ATCGGCAAGA
1751	CGGAGAAGAC	CGGCAAGCGC	TCCACCAGCG	CCGCCGTCCT	GGAGGCCCTC
1801	CGCGAGGCCC	ACCCCATCGT	GGAGAAGATC	CTGCAGTACC	GGGAGCTCAC
1851	CAAGCTGAAG	AGCACCTACA	TTGACCCCTT	GCCGGACCTC	ATCCACCCCA
1901	GGACGGGCCG	CCTCCACACC	CGCTTCAACC	AGACGGCCAC	GGCCACGGGC
1951	AGGCTAAGTA	GCTCCGATCC	CACCTCCAG	AACATCCCCG	TCCGCACCCC
2001	GCTTGGGCAG	AGGATCCGCC	GGGCCCTTCAT	CGCCGAGGAG	GGGTGGCTAT
2051	TGGTGGCCCT	GGACTATAGC	CAGATAGAGC	TCAGGGTGCT	GGCCACCTC
2101	TCCGGCGACG	AGAACCTGAT	CCGGGTCTTC	CAGGAGGGGC	GGGACATCCA
2151	CACGGAGACC	GCCAGCTGGA	TGTTCCGGCGT	CCCCCGGGAG	GCGGTGGACC
2201	CCCTGATGCG	CCGGGCGGCC	AAGACCATCA	ACTTCGGGGT	CCTCTACGGC
2251	ATGTCGGCCC	ACCGCCTCTC	CCAGGAGCTA	GCCATCCCTT	ACGAGGAGGC
2301	CCAGGCCTTC	ATTGAGCGCT	ACTTTCAGAG	CTTCCCCAAG	GTGCGGGCCT
2351	GGATTGAGAA	GACCCTGGAG	GAGGGCAGGA	GGCGGGGGTA	CGTGGAGACC
2401	CTCTTCGGCC	GCCGCCGCTA	CGTGCCAGAC	CTAGAGGCCC	GGGTGAAGAG
2451	CGTGCGGGAG	GCGGCCGAGC	GCATGGCCTT	CAACATGCCC	GTCCAGGGCA
2501	CCGCCGCCGA	CCTCATGAAG	CTGGCTATGG	TGAAGCTCTT	CCCCAGGCTG

Abbildung 2/2**SEQ ID No.: 2**

2551 GAGGAAATGG GGGCCAGGAT GCTCCTTCAG GTCCACGACG AGCTGGTCCT
 2601 CGAGGCCCCA AAAGAGAGGG CGGAGGCCGT GGCCCGGCTG GCCAAGGAGG
 2651 TCATGGAGGG GGTGTATCCC CTGGCCGTGC CCCTGGAGGT GGAGGTGGGG
 2701 ATAGGGGAGG ACTGGCTCTC CGCCAAGGAG TGA

SEQ ID No.: 8**Aminosäuresequenz:**

1 MRGSHHHHHH AADDDDKMRG MLPLFEPKGR VLLVDGHHLA YRTFHALKGL
 51 TTSRGEPVQA VYGFAXSLK ALKEDGDAVI VVFDKAPSF RHEAYGGYKA
 101 GRAPTEPDEF RQLALIKELV DLLGLARLEV PGYEADDVLA SLAKKAEKEG
 151 YEVRIITADK DLYQLLSDRI HVLHPEGYLI TPAWLWEKYG LRPDQWADYR
 201 ALTGDESDNL PGVKGIGECT ARKLEEWGS LEALLKNLDR LKPAIREKIL
 251 AHMDDLKLSW DLAKVRTDLP LEVDFAKRRE PDRERLRAFL ERLEFGSLH
 301 EFGLLSPYD NYVTILDEET LKAWIAKLEK APVFAFDTET DSLDNISANL
 351 VGLSFAIEPG VAAYIFVAHD YLDAPDQISR ERALELLKPL LEDEKALKVG
 401 QNLKYDRGIL ANYGIELRGI AFDTMLESYI LNSVAGRHDH DSLAERWLKH
 451 KTIITFEEIAG KGKNQLTFNQ IALEEAGRYA AEDADVTLOL HLKMWPDLOK
 501 HKGPLNVFEN IEMPLVPVLS RIERNGVRDL VAYLRALSLE VAEELARLEA
 551 EVFRLAGHPF NLNSRDQLER VLFDELGLPA IGKTEKTGKR STSAAVLEAL
 601 REAHPIVEKI LOYRELTKLK STYIDPLPDL IHPRTGRLHT RFNQTATATG
 651 RLSSSDPNLQ NIPVRTPLGQ RIRRAFIAEE GWLLVALDYS QIELRVLAHL
 701 SGDENLIRVF QEGRDIHTET ASWMFGVPRE AVDPLMRRAA KTINFGVLYG
 751 MSAHRLSQEL AIPYEEAQAF IERYFQSFPK VRAWIEKTLE EGRRRGYVET
 801 LFGRRRYVPD LEARVKSURE AAERMAFNMP VQGTAAADLMK LAMVKLFPRL
 851 EEMGARMLLQ VHDELVLEAP KERAFAVARL AKEVMEGVYP LAVPLEVEVG
 901 IGEDWLSAKE

Abbildung 3/1

SEQ ID No.: 3

DNA-Sequenz:

```
1  ATGAGGGGCT CGCATCACCA TCACCATCAC GCTGCTGACG ATGACGATAA
51  AATGAGGGGC ATGCTACCGC TATTTGAGCC CAAGGGCCGG GTCCTCCTGG
101 TCGACGGCCA CCACCTGGCC TACCGCACCT TCCACGCCCT GAAGGGCCTC
151 ACCACCAGCC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCG GTCTACGGCT TCGCCAAGAG
201 CCTCCTCAAG GCCCTCAAGG AGGACGGGGA CGCGGTGATC GTGGTCTTTG
251 ACGCCAAGGC CCCCTCCTTC CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAAGGCG
301 GGCCGGGCCC CCACGCCGGA GGACTTTCCC CGGCAACTCG CCCTCATCAA
351 GGAGCTGGTG GACCTCCTGG GGCTGGCGCG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG
401 AGGCGGACGA GCCTCTGGCC AGCCTGGCCA AGAAGGCGGA AAAGGAGGCG
451 TACGAGGTCC GCATCCTCAC CGCCGACAAA GACCTTTACC AGCTCCTTTC
501 CGACCGCATC CACGTCCTCC ACCCGAGGGG GTACCTCATC ACCCGGCCCT
551 GGCTTTGGGA AAAGTACGGC CTGAGGCCCG ACCAGTGGGC CGACTACCGG
601 GCCCTGACCG GGGACGAGTC CGACAACCTT CCCGGGGTCA AGGGCATCGG
651 GGAGAAGACG GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGCCC
701 TCCTCAAGAA CCTGGACCGG CTGAAGCCCG CCATCCGGGA GAAGATCCTG
751 GCCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCCTGG GACCTGGCCA AGGTGCGCAC
801 CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCAA AAGGCGGGAG CCCGACCGGG
851 AGAGGCTTAG GGCCTTTCTG GAGAGGCTTG AGTTTGGCAG CCTCCTCCAC
901 GAGTTCGGCC TTCTGGAAG CCCCCCGTT GGATACAGAA TAGTGAAAGA
951 CCTGGTGGA TTTGAAAAAC TCATAGAGAA ACTGAGAGAA TCCCCTTCGT
1001 TCGCCATAGA TCTTGAGACG TCTTCCCTCG ATCCTTTCGA CTGCGACATT
1051 GTCGGTATCT CTGTGTCTTT CAAACCAAAG GAAGCGTACT ACATACCACT
1101 CCATCATAGA AACGCCCAGA ACCTGGATGA AAAAGAAGTT CTGAAAAAGC
1151 TAAAAGAAAT CCTGGAGGAC CCCGGAGCAA AGATCGTTGG TCAGAAATTG
1201 AAATTCGATT ACAAGGTGTT TAGGGTAAAG GGTGTTGAAC CTGTCCCTCC
1251 TCACTTCGAC ACGATGATAG CGGCTTACCT TCTTGAGCCG AACGAAAAGA
1301 AGTTCAATCT GGACGATCTC GCATTGAAAT TTCTTGATA CAAATGACC
1351 TCTTACCAGG AACTCATGTC CTTCTCTTCT CCGCTGTTTG GTTTCAGTTT
1401 TGCCGATGTT CCTGTAGAAA AAGCAGCGAA CTATTCCTGT GAAGATGCCG
1451 ACATCACCTA CAGACTCTAC AAGATCCTGA GCTTAAACT CCACGAGGAG
1501 AGGCTCCTTT GGCTTTACCG GGAGGTGGAG AGGCCCTTT CCGCTGTCCT
1551 GGCCACATG GAGGCCACGG GGGTGCCTT GGACGTGGCC TATCTCAGGG
1601 CTTGTCCCT GGAGGTGGCC GAGGAGATCG CCCGCCTCGA GGCCGAGGTC
1651 TTCCGCCTGG CCGGCCACCC CTTCAACCTC AACTCCCGGG ACCAGCTGGA
1701 AAGGGTCCTC TTGACGAGC TAGGGCTTCC CGCCATCGGC AAGACGGAGA
1751 AGACCGGCAA GCGCTCCACC AGCGCCGCCG TCCTGGAGGC CCTCCGCGAG
1801 GCCACCCCA TCGTGGAGAA GATCCTGCAG TACCGGGAGC TCACCAAGCT
1851 GAAGAGCACC TACATTGACC CTTGCCGGA CCTCATCCAC CCCAGGACGG
1901 GCCGCCTCCA CACCCGCTTC AACAGACGG CCACGGCCAC GGGCAGGCTA
1951 AGTAGCTCCG ATCCCAACCT CCAGAACATC CCGTCCGCA CCCCGCTTGG
2001 GCAGAGGATC CGCCGGGCCT TCATCGCCGA GGAGGGGTGG CTATTGGTGG
2051 CCCTGGACTA TAGCCAGATA GAGCTCAGGG TGCTGGCCA CCTCTCCGGC
2101 GACGAGAACC TGATCCGGGT CTTCCAGGAG GGGCGGGACA TCCACACGGA
2151 GACCGCCAGC TGGATGTTCT GCGTCCCCCG GGAGGCCGTG GACCCCTGA
2201 TGCGCCGGGC GGCCAAGACC ATCAACTTCG GGTCTCTCTA CGGCATGTCG
2251 GCCCACC GCC TCTCCAGGA GCTAGCCATC CTTACGAGG AGGCCAGGC
2301 CTTCAATTGAG CGTACTTTC AGAGCTTCCC CAAGGTGCGG GCCTGGATTG
2351 AGAAGACCCT GGAGGAGGGC AGGAGGCGGG GTACGTGGA GACCTCTTC
2401 GGCCGCCGCC GCTACGTGCC AGACCTAGAG GCCCGGGTGA AGACGTGCG
2451 GGAGGCGGCC GAGCGCATGG CCTTCAACAT GCCGTCCAG GGCACGCCG
2501 CCGACCTCAT GAAGCTGGCT ATGGTGAAGC TCTTCCCCAG GCTGGAGGAA
```

Abbildung 3/2
SEQ ID No.: 3

2551 ATGGGGGCCA GGATGCTCCT TCAGGTCCAC GACGAGCTGG TCCTCGAGGC
2601 CCCAAAAGAG AGGGCGGAGG CCGTGGCCCC GCTGGCCAAG GAGGTCATGG
2651 AGGGGGTGTA TCCCCTGGCC GTGCCCCTGG AGGTGGAGGT GGGGATAGGG
2701 GAGGACTGGC TCTCCGCCAA GGAGTGA

SEQ ID No.: 9**Aminosäuresequenz:**

1 MRGSHHHHHH AADDDDKMRG MLPLFEPKGR VLLVDGHHLA YRTFHALKGL
51 TTSRGEPVQA VYGFAKSLK ALKEDGDAVI VVFDKAPSF RHEAYGGYKA
101 GRAPTPEDFP RQLALIKELV DLLGLARLEV PGYEADDVLA SLAKKAEKEG
151 YEVRILTADK DLYQLSDRI HVLHPEGYLI TPAWLWEKYG LRPDQWADYR
201 ALTGDESDNL PGVKGIGEKT ARKLLEEWGS LEALLKNLDR LKPAIREKIL
251 AHMDDLKLSW DLAKVRTDLP LEVDFAKRRE PDRERLRAFL ERLEFGSLLH
301 EFGLLESPPV GYRIVKDLVE FEKLIEKLRE SPSFAIDLET SSLDPFDCDI
351 VGISVSFKPK EAYYIPLHHR NAQNLDEKEV LKKLKEILED PGAKIVGQNL
401 KFDYKVLNVK GVEPVPPHFD TMIAAYLLEP NEKKFNLDL ALKFLGYKMT
451 SYQELMSFSS PLFGFSFADV PVEKAANYSC EDADITYRLY KILSLKLHEE
501 RLLWLYREVE RPLSAVLAHM EATGVRLDVA YLRALSLEVA EEIARLEAEV
551 FRLAGHPFNL NSRDQLERVL FDELGLPAIG KTEKTGKRST SAAVLEALRE
601 AHPIVEKILQ YRELTCLKST YIDPLPDLIH PRTGRLHTRF NQTATATGRL
651 SSSDENLQNI PVRTPLGQRI RRAFIAEEGW LLVALDYSQI ELRVLAHLG
701 DENLIRVFQE GRDIHTETAS WMFGVPREAV DPLMRRAKT INFGVLYGMS
751 AHRLSQELAI PYEEAQAFIE RYFQSFPKVR AWIEKTLEEG RRRGYVETLF
801 GRRRYVPDLE ARVKSUREAA ERMAFNMPVQ GTAADLMKLA MVKLFPRLEE
851 MGARMLLQVH DELVLEAPKE RAEAVARLAK EVMEGVYPLA VPLEVEVGIG
901 EDWLSAKE

Abbildung 4/1
SEQ ID No.: 4**DNA-Sequenz:**

```
1  ATGAGGGGCT CGCATCACCA TCACCATCAC GCTGCTGACG ATGACGATAA
51  AATGAGGGGC ATGCTACCGC TATTTGAGCC CAAGGGCCGG GTCCTCCTGG
101 TCGACGGCCA CCACCTGGCC TACCGCACCT TCCACGCCCT GAAGGGCCTC
151 ACCACCAGCC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCG GTCTACGGCT TCGCCAAGAG
201 CCTCCTCAAG GCCCTCAAGG AGGACGGGGA CGCGGTGATC GTGGTCTTTG
251 ACGCCAAGGC CCCCTCCTTC CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAAGGCG
301 GGCCGGGCCC CCACGCCGGA GGACTTTCCC CGGCAACTCG CCCTCATCAA
351 GGAGCTGGTG GACCTCCTGG GGCTGGCGCG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG
401 AGGCGGACGA CGTCTGGGCC AGCCTGGCCA AGAAGGCGGA AAAGGAGGGC
451 TACGAGGTCC GCATCCTCAC CGCCGACAAA GACCTTTACC AGCTCCTTTC
501 CGACCGCATC CACGTCCTCC ACCCCGAGGG GTACCTCATC ACCCCGGCCT
551 GGCTTTGGGA AAAGTACGGC CTGAGGCCCC ACCAGTGGGC CGACTACCGG
601 GCCCTGACCG GGGACGAGTC CGACAACCTT CCCGGGGTCA AGGGCATCGG
651 GGAGAAGACG GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGCCC
701 TCCTCAAGAA CCTGGACCGG CTGAAGCCCG CCATCCGGGA GAAGATCCTG
751 GCCCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCCTGG GACCTGGCCA AGGTGCGCAC
801 CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCAA AAGGCGGGAG CCCGACCGGG
851 AGAGGCTTAG GGCCTTTCTG GAGAGGCTTG AGTTTGCGAG CCTCCTCCAC
901 GAGTTCGGCC TTCTGGAAG CCCCCCGTT GGATACAGAA TAGTGAAAGA
951 CCTGGTGGA TTTGAAAAA TCATAGAGAA ACTGAGAGAA TCCCCTTCGT
1001 TCGCCATAGA TCTTGAGACG TCTTCCCTCG ATCCTTTTCGA CTGCGACATT
1051 GTCGGTATCT CTGTGTCTTT CAAACCAAAG GAAGCGTACT ACATACCACT
1101 CCATCATAGA AACGCCCAGA ACCTGGATGA AAAAGAAGTT CTGAAAAAGC
1151 TAAAGAAAT CCTGGAGGAC CCCGGAGCAA AGATCGTTGG TCAGAATTTG
1201 AAATTCGATT ACAAGGTGTT GATGGTAAAG GGTGTTGAAC CTGTCCCTCC
1251 TCACTTCGAC ACGATGATAG CGGCTTACCT TCTTGAGCCG AACGAAAAGA
1301 AGTTCAATCT GGACGATCTC GCATTGAAAT TTCTTGATA CAAAATGACC
1351 TCTTACCAGG AACTCATGTC CTTCTCTTCT CCGCTGTTTG GTTTCAGTTT
1401 TGCCGATGTT CCTGTAGAAA AAGCAGCGAA CTATTCCTGT GAAGATGCAG
1451 ACATCACCTA CAGACTCTAC AAGATCCTGA GCTTAAAACT CCACGAGGCA
1501 GATCTGGAGA ACGTGTTCTA CAAGATAGAA ATGCCTCTTG TGAGCGTGCT
1551 TGCACGGATG GAACTGAACG GTGTGCGCCT GGACGTGGCC TATCTCAGGG
1601 CCTTGTCCCT GGAGGTGGCC GAGGAGATCG CCCGCCTCGA GGCCGAGGTC
1651 TTCCGCCTGG CCGGCCACCC CTTCAACCTC AACTCCCGGG ACCAGCTGGA
1701 AAGGGTCCTC TTGACGAGC TAGGGCTTCC CGCCATCGGC AAGACGGAGA
1751 AGACCGGCAA GCGCTCTACC AGCGCCGCCG TCCTGGAGGC CCTCCGCGAG
1801 GCCCACCCCA TCGTGGAGAA GATCCTGCAG TACCGGGAGC TCACCAAGCT
1851 GAAGAGCACC TACATTGACC CTTGCGGGA CCTCATCCAC CCCAGGACGG
1901 GCGCCTCCA CACCCGCTTC AACCAGACGG CCACGGCCAC GGGCAGGCTA
1951 AGTAGCTCCG ATCCCAACCT CCAGAACATC CCCGTCCGCA CCCCCTTGG
2001 GCAGAGGATC CGCCGGGCCT TCATCGCCGA GGAGGGGTGG CTATTGGTGG
2051 CCCTGGACTA TAGCCAGATA GAGCTCAGGG TGCTGGCCCA CCTCTCCGGC
2101 GACGAGAACC TGATCCGGGT CTTCCAGGAG GGGCGGGACA TCCACACGGA
2151 GACCGCCAGC TGGATGTTTC GCGTCCCCCG GGAGGCCGTG GACCCCTGA
2201 TGCGCCGGGC GGCCAAGACC ATCAACTTCG GGGTCCTCTA CGGCATGTCTG
2251 GCCCACC GCC TCTCCCAGGA GCTAGCCATC CTTACGAGG AGGCCAGGC
2301 CTTATTGAG CGCTACTTTC AGAGCTTCCC CAAGGTGCGG GCCTGGATTG
2351 AGAAGACCCT GGAGGAGGGG AGGAGGCGGG GGTACGTGGA GACCCTCTTC
2401 GGCCGCCGCC GCTACGTGCC AGACCTAGAG GCCCGGTGA AGAGCGTGCG
2451 GGAGGCGGCC GAGCGCATGG CTTCAACAT GCCCGTCCAG GGCACGCCCG
2501 CCGACCTCAT GAAGCTGGCT ATGGTGAAGC TCTTCCCAG GCTGGAGGAA
```

Abbildung 4/2**SEQ ID No.: 4**

2551 ATGGGGGGCCA GGATGCTCCT TCAGGTCCAC GACGAGCTGG TCCTCGAGGC
 2601 CCCAAAAGAG AGGGCGGAGG CCGTGGCCCG GCTGGCCAAG GAGGTCATGG
 2651 AGGGGGGTGA TCCCCTGGCC GTGCCCTGG AGGTGGAGGT GGGGATAGGG
 2701 GAGGACTGGC TCTCCGCCAA GGAGTGA

SEQ ID NO.: 10**Aminosäuresequenz:**

1 MRGSHHHHHH AADDDDKMRG MLPLFEPKGR VLLVDGHHLA YRTFHALKGL
 51 TTSGRGEVQA VYGFAXSLK ALKEDGDAVI VVFDKAPSF RHEAYGGYKA
 101 GRAPTPEDFP RQLALIKELV DLLGLARLEV PGYEADDVLA SLAKKAEKEG
 151 YEVRILTADK DLYQLLSMRI HVLHPEGYLI TPAWLWEKYG LRPDQWADYR
 201 ALTGDESDNL PGVKGIGECT ARKLEEWGS LEALLKNLDR LKPAIREKIL
 251 AHMDDLKLSW DLAKVRTDLP LEVDFAKRRE PDRERLRAFL ERLEFGSLLH
 301 EFGLESPPV GYRIVKDLVE FEKLIEKLRE SPSFAIDLET SSIDPFDCDI
 351 VGISVSFKPK EAYYIPLHHR NAQNLDEKEV LKKLKEILED PGAKIVGQNL
 401 KFDYKVLNVK GVEPVPPHFD TMIAAYLLEP NEKKFNLDL ALKFLGYKMT
 451 SYQELMSFSS PLFGFSFADV PVEKAANYSC EDADITYRLY KILSLKLHEA
 501 DLENVIFYKIE MPLVSVLARM ELNGVRLDVA YLRALSLEVA EEIARLEAEV
 551 FRLAGHPFNL NSRDQLERVL FDELGLPAIG KTEKTGKRST SAAVLEALRE
 601 AHPIVEKILQ YRELTKLKST YIDPLPLIH PRTGRLHTRF NQTATATGRL
 651 SSSDPNLQNI PVRTPLGQRI RRAFIAEEGW LLVALDYSQI ELRVLAHL SG
 701 DENLIRVFQE GRDIHTETAS WMFGVPREAV DPLMRRRAKT INFGVLYGMS
 751 AHRLSQELAI PYEEAQAFIE RYFQSFQKVR AWIEKTLEEG RRRGYVETLF
 801 GRRRYVPDLE ARVKSUREAA ERMAFNMPVQ GTAADLMKLA MVKLFPRLEE
 851 MGARMLLQVH DELVLEAPKE RAEAVARLAK EVMEGVYPLA VPLEVEVGIG
 901 EDWLSAKE

Abbildung 5/1

SEQ ID No.: 5

DNA-Sequenz:

```
1  ATGAGGGGCT CGCATCACCA TCACCATCAC GCTGCTGACG ATGACGATAA
51  AATGAGGGGC ATGCTACCGC TATTTGAGCC CAAGGGCCCG GTCCTCCTGG
101 TCGACGGCCA CCACCTGGCC TACCGCACCT TCCACGCCCT GAAGGGCCTC
151 ACCACCAGCC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCG GTCTACGGCT TCGCCAAGAG
201 CCTCCTCAAG GCCCTCAAGG AGGACGGGGA CGCGGTGATC GTGGTCTTTG
251 ACGCCAAGGC CCCCTCCTTC CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAAGGCG
301 GGCCGGGCCC CCACGCCGGA GGACTTTCCC CGGCAACTCG CCCTCATCAA
351 GGAGCTGGTG GACCTCCTGG GGCTGGCGCG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG
401 AGGCGGACGA CGTCCTGGCC AGCCTGGCCA AGAAGGCGGA AAAGGAGGGC
451 TACGAGGTCC GCATCCTCAC CGCCGACAAA GACCTTTACC AGCTCCTTTC
501 CGACCGCATC CACGTCCTCC ACCCCGAGGG GTACCTCATC ACCCCGGCCT
551 GGCTTTGGGA AAAGTACGGC CTGAGGCCCG ACCAGTGGGC GACTACCGG
601 GCCCTGACCG GGGACGAGTC CGACAACCTT CCCGGGTCA AGGGCATCGG
651 GGAGAAGACG GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGCCC
701 TCCTCAAGAA CCTGGACCGG CTGAAGCCCG CCATCCGGGA GAAGATCCTG
751 GCCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCCTGG GACCTGGCCA AGGTGCGCAC
801 CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCAA AAGGCGGGAG CCCGACCGGG
851 AGAGGCTTAG GGCTTTCTG GAGAGGCTTG AGTTTGGCAG CCTCTCCAC
901 GAGTTCGGCC TTCTGGAAG CCCCCATCCA GCAGTTGTGG ACATCTTCCA
951 ATACGATATT CCATTTGCAA AGAGATACCT CATCGACAAA GGCCTAATAC
1001 CAATGGAGGG GGAAGAAGAG CTAAAGATTC TTGCCTTCGA TATAGAAACC
1051 TTATATCAG AAGGAGAAGA GTTTGGAAAA GGCCCAATTA TAATGATTAG
1101 TCTATGCAGT GAAAATGAAG CAAAGGTGAT TACTTGGAAA AACATAGATC
1151 TTCCATACGT TGAGGTTGTA TCAAGCGAGA GAGAGATGAT AAAGAGATTT
1201 CTCAGGATTA TCAGGGAGAA GGATCCTGAC ATTATAGTTA CTTATAATGG
1251 AGACTCATTC GACTTCCCAT ATTTAGCGAA AAGGGCAGAA AAACCTGGGA
1301 TTAAATTAAC CATTGGAAGA GATGGAAGCG AGCCCAAGAT GCAGAGAATA
1351 GGCGATATGA CGGCTGTAGA AGTCAAGGGA AGAATACATT TCGACTTGTA
1401 TCATGTAAATA ACAAGGACAA TAAATCTCCC AACATACACA CTAGAGGCTG
1451 TATATGAAGC AATTTTTGGA AAGCCAAAGG AGAAGGTATA CGCCGACGAG
1501 ATAGCAAAG CCTGGGAAAG TGGAGAGAAC CTGAGAGAG TTGCCAAATA
1551 CTCGATGGAA GATGCAAAGG CAACTTATGA ACTCGGGAAA GAATTCCTTC
1601 CAATGGAAAT TCAGCTTTCA GAGAGGCTCC TTTGGCTTTA CCGGGAGGTG
1651 GAGAGGCCCC TTTCCGCTGT CQTGGCCAC ATGGAGGCCA CGGGGGTGCG
1701 CCTGGACGTG GCCTATCTCA GGGCCTTGTC CCTGGAGGTG GCCGAGGAGA
1751 TCGCCCGCCT CGAGGCCGAG GTCTTCCGCC TGGCCGGCCA CCCCTTCAAC
1801 CTCAACTCCC GGGACCAGCT GGAAAGGGTC CTCTTTGACG AGCTAGGGCT
1851 TCCCGCCATC GGCAAGACGG AGAAGACCGG CAAGCGCTCC ACCAGCGCGG
1901 CCGTCCTGGA GGCCCTCCG GAGGCCACC CCATCGTGGA GAAGATCCTG
1951 CAGTACCGGG AGCTCACCAA GCTGAAGAGC ACCTACATTG ACCCCTTGCC
2001 GGACCTCATC CACCCAGGA CGGGCCGCT CCACACCCGC TTCAACCAGA
2051 CGGCCACGGC CACGGGCAGG CTAAGTAGCT CCGATCCCAA CCTCCAGAAC
2101 ATCCCCGTCC GCACCCGCT TGGGCAGAGG ATCCGCCGGG CCTTCATCGC
2151 CGAGGAGGGG TGGCTATTGG TGGCCCTGGA CTATAGCCAG ATAGAGCTCA
2201 GGGTGCTGGC CCACCTCTCC GGCGACGAGA ACCTGATCCG GGTCTTCCAG
2251 GAGGGGCGGG ACATCCACAC GGAGACCGCC AGCTGGATGT TCGGCGTCCC
2301 CCGGGAGGCC GTGGACCCCC TGATGCGCCG GGCGGCCAAG ACCATCAACT
2351 TCGGGGTCTT CTACGGCATG TCGGCCACC GCCTCTCCCA GTGACGAGCC
2401 ATCCCTTACG AGGAGGCCCA GGCCTTCATT GAGCGCTACT TTCAGAGCTT
2451 CCCCAGGTG CGGGCCTGGA TTGAGAAGAC CCTGGAGGAG GGCAGGAGGC
2501 GGGGTACGT GGAGACCTC TTCGGCCGCC GCCGCTACGT GCCAGACCTA
```

Abbildung 5/2
SEQ ID No.: 5

```

2551 GAGGCCCGGG TGAAGAGCGT GCGGGAGGCG GCCGAGCGCA TGGCCTTCAA
2601 CATGCCCGTC CAGGGCACCG CCGCCGACCT CATGAAGCTG GCTATGGTGA
2651 AGCTCTTCCC CAGGCTGGAG GAAATGGGGG CCAGGATGCT CCTTCAGGTC
2701 CACGACGAGC TGGTCCTCGA GGCCCCAAAA GAGAGGGCGG AGGCCGTGGC
2751 CCGGCTGGCC AAGGAGGTCA TGGAGGGGGT GTATCCCCTG GCCGTGCCCC
2801 TGGAGGTGGA GGTGGGGATA GGGGAGGACT GGCTCTCCGC CAAGGAGTGA

```

SEQ ID No.: 11

Aminosäuresequenz:

```

1 MRGSHHHHHH AADDDDKMRG MLPLFEPKGR VLLVDGHHLA YRTFHALKGL
51 TTSRGEVPQA VYGFAKSLLK ALKEDGDAVI VVEDAKAPSF RHEAYGGYKA
101 GRAPTPEDFP RQLALIKELV DLLGLARLEV PGYEADDVLA SLAKKAEKEG
151 YEVRIILTADK DLYQLLSMRI HVLHPEGYLI TPWLWEKYG LRPDQWADYR
201 ALTGDESDNL PGVKGIGECT ARKLEEWGS LEALLKNLDR LKPAIREKIL
251 AHMDDLKLSW DLAKVRTDLP LEVDFAKRRE PDRERLRAFL ERLEFGSLH
301 EFGLLSEPHF AVVDIFEYDI PFAKRYLIDK GLIPMEGEEE LKILAFDIET
351 LYHEGEEFGK GPIIMISYAD ENEAKVITWK NIDLPYVEVV SSEREMIKRF
401 LRIIREKDPD IIVTYNGDSF DFPYLAKRAE KLGIKLTIGR DGSEPKMORI
451 GDMTAVEVKG RIHFDLYHVI TRTINLPTYT LEAVYEAIFG KPKEKVYADE
501 IAKAWESGEN LERVAKYSME DAKATYELGK EFLPMEIQLS ERLWLRYREV
551 ERPLSAVLAH MEATGVRLDV AYLRLSLEV AEEIARLEAE VFRLAGHPFN
601 LNSRDQLERV LFDELGLPAI GKTEKTGKRS TSAAVLEALR EAHPIVEKIL
651 QYRELTKLKS TYIDPLPDLI HPRTGRLHTR FNQTATATGR LSSSDPNLQN
701 IPVRTPLGQR IRRAFIAEEG WLLVALDYSQ IELRVLAHLS GDENLIRVFO
751 EGRDIHTETA SWMFGVPREA VDPLMRRRAK TINFGVLYGM SAHRLSQELA
801 IPYEEAQAFI ERYFQSFPKV RAWIEKTEE GRRRGYVETL FGRRRYVPDL
851 EARVKSUREA AERMAFNMPV QGTAADLMKL AMVKLFPRLE EMGARMLLQV
901 HDELVEAPK ERAEAVARLA KEVMEGVYPL AVPLEVEVGI GEDWLSAKE*

```

Abbildung 6/1
SEQ ID No.: 6**DNA-Sequenz:**

1	ATGAGGGGCT	CGCATCACCA	TCACCATCAC	GCTGCTGACG	ATGACGATAA
51	AATGAGGGGC	ATGCTACCGC	TATTTGAGCC	CAAGGGCCGG	GTCTCTCTGG
101	TCGACGGCCA	CCACCTGGCC	TACCGCACCT	TCCACGCCCT	GAAGGGCCTC
151	ACCACCAGCC	GGGGGGAGCC	GGTGCAGGCG	GTCTACGGCT	TCGCCAAGAG
201	CCTCCTCAAG	GCCCTCAAGG	AGGACGGGGA	CGCGGTGATC	GTGGTCTTTG
251	ACGCCAAGGC	CCCCTCCTTC	CGCCACGAGG	CCTACGGGGG	GTACAAGGCG
301	GGCCGGGCCC	CCACGCCGGA	GGACTTTCCC	CGGCAACTCG	CCCTCATCAA
351	GGAGCTGGTG	GACCTCCTGG	GGCTGGCGCG	CCTCGAGGTC	CCGGGCTACG
401	AGGCGGACGA	CGTCCTGGCC	AGCCTGGCCA	AGAAGGCGGA	AAAGGAGGGC
451	TACGAGGTCC	GCATCCTCAC	CGCCGACAAA	GACCTTTACC	AGCTCCTTTC
501	CGACCGCATC	CACGTCCTCC	ACCCCGAGGG	GTACCTCATC	ACCCCGGCCT
551	GGCTTTGGGA	AAAGTACGGC	CTGAGGCCCG	ACCACTGGGC	CGACTACCGG
601	GCCCTGACCG	GGGACGAGTC	CGACAACCTT	CCCGGGGTCA	AGGGCATCGG
651	GGAGAAGACG	GCGAGGAAGC	TTCTGGAGGA	GTGGGGGAGC	CTGGAAGCCC
701	TCCTCAAGAA	CCTGGACCGG	CTGAAGCCCG	CCATCCGGGA	GAAGATCCTG
751	CCCCACATGG	ACGATCTGAA	GCTCTCCTGG	GACCTGGCCA	AGGTGCGCAC
801	CGACCTGCCC	CTGGAGGTGG	ACTTCGCCAA	AAGGCGGGAG	CCCGACCGGG
851	AGAGGCTTAG	GGCCTTTCTG	GAGAGGCTTG	AGTTTGGCAG	CCTCCTCCAC
901	GAGTTCGGCC	TTCTGGAAAG	CCCCGTTAGA	GAACATCCAG	CAGTTGTGGA
951	CATCTTCGAA	TACGATATTC	CATTTGCAAA	GAGATACCTC	ATCGACAAAG
1001	GCCTAATACC	AATGGAGGGG	GAAGAAGAGC	TAAAGATTCT	TGCCCTTCGAT
1051	ATAGAAACCC	TCTATCACGA	AGGAGAAGAG	TTTGGAAAAG	GCCCAATTAT
1101	AATGATTAGT	TATGCAGATG	AAAATGAAGC	AAAGGTGATT	ACTTGGA AAA
1151	ACATAGATCT	TCCATACGTT	GAGGTTGTAT	CAAGCGAGAG	AGAGATGATA
1201	AAGAGATTTC	TCAGGATTAT	CAGGGAGAAG	GATCCTGACA	TTATAGTTAC
1251	TTATAATGGA	GACTCATTCG	ACTTCCCATA	TTTAGCGAAA	AGGGCAGAAA
1301	AACTTGGGAT	TAAATTAACC	ATTGGAAGAG	ATGGAAGCGA	GCCCAAGATG
1351	CAGAGAATAG	GCGATATGAC	GGCTGTAGAA	GTCAAGGGAA	GAATACATTT
1401	CGACTTGTAT	CATGTAATAA	CAAGGACAAT	AAATCTCCCA	ACATACACAC
1451	TAGAGGCTGT	ATATGAAGCA	ATTTTTGGAA	AGCCAAAGGA	GAAGGTATAC
1501	GCCGACGAGA	TAGCAAAAGC	CTGGGAAAGT	GGAGAGAACC	TTGAGAGAGT
1551	TGCCAAATAC	TCGATGGAAG	ATGCAAAGGC	AACTTATGAA	CTCGGGAAG
1601	AATTCCTTCC	AATGGAAATT	CAGCTTTCAA	GATTAGTTGG	ACAACCTTTA
1651	TGGGATGTTT	CAAGGTCAAG	CACAGGGAAC	CTTG TAGAGT	GGTCTTACT
1701	TAGGAAAGCC	TACGAAAGAA	ACGAAGTAGC	TCCAAACAAG	CCAAGTGAAG
1751	AGGAGTATCA	AAGAAGGCTC	AGGGAGAGCT	ACACAGGTGG	ATTCGTGCGC
1801	CTGGACGTGG	CCTATCTCAG	GGCCTTGTC	CTGGAGGTGG	CCGAGGAGAT
1851	CGCCCGCCTC	GAGGCCGAGG	TCTTCCGCCT	GGCCGGCCAC	CCCTTCAACC
1901	TCAACTCCCG	GGACCAGCTG	GAAAGGGTCC	TCTTTGACGA	GCTAGGGCTT
1951	CCCGCCATCG	GCAAGACGGA	GAAGACCGGC	AAGCGCTCCA	CCAGCGCCGC
2001	CGTCCTGGAG	GCCCTCCGCG	AGGCCACCC	CATCGTGGAG	AAGATCCTGC
2051	AGTACCGGGA	GCTCACCAAG	CTGAAGAGCA	CCTACATTGA	CCCCTTGCCG
2101	GACCTCATCC	ACCCAGGAC	GGGCCGCCTC	CACACCCGCT	TCAACCAGAC
2151	GGCCACGGCC	ACGGGCAGGC	TAAGTAGCTC	CGATCCCAAC	CTCCAGAACA
2201	TCCCCGTCCG	CACCCCGCTT	GGGCAGAGGA	TCCGCCGGGC	CTTCATCGCC
2251	GAGGAGGGGT	GGCTATTGGT	GGCCCTGGAC	TATAGCCAGA	TAGAGCTCAG
2301	GGTGCTGGCC	CACCTCTCCG	GCGACGAGAA	CCTGATCCGG	GTCTTCCAGG
2351	AGGGGCGGGA	CATCCACACG	GAGACCGCCA	GCTGGATGTT	CGCGTCCCC
2401	CGGGAGGCCG	TGGACCCCTT	GATGCCCGCG	GCGGCCAAGA	CGATCAACTT
2451	CGGGGTCTCT	TACGGCATGT	GGGCCACCG	CCTCTCCAG	GAGCTAGCCA
2501	TCCCTTACGA	GGAGGCCAG	GCCTTCATTG	AGCGCTACTT	TCAGAGCTTC

Abbildung 6/2
SEQ ID No.: 6

```

2551 CCCAAGGTGC GGGCCTGGAT TGAGAAGACC CTGGAGGAGG GCAGGAGGCG
2601 GGGGTACGTG GAGACCCTCT TCGGCCGCCG CCGCTACGTG CCAGACCTAG
2651 AGGCCCCGGGT GAAGAGCGTG CGGGAGGCGG CCGAGCGCAT GGCCTTCAAC
2701 ATGCCCCGTCC AGGGCACCGC CGCCGACCTC ATGAAGCTGG CTATGGTGAA
2751 GCTCTTCCCC AGGCTGGAGG AAATGGGGGC CAGGATGCTC CTTCAGGTCC
2801 ACGACGAGCT GGTCTCGAG GCCCCAAAAG AGAGGGCGGA GGCCGTGGCC
2851 CGGCTGGCCA AGGAGGTCAT GGAGGGGGTG TATCCCCTGG CCGTGCCCCT
2901 GGAGGTGGAG GTGGGGATAG GGGAGGACTG GCTCTCCGCC AAGGAGTGA
  
```

SEQ ID No.: 12

Aminosäuresequenz:

```

1  MRGSHHHHHH AADDDDKMRG MLPLFEPKGR VLLVDGHHLA YRTFHALKGL
51  TTSRGEPVQA VYGFAKSLK ALKEDGDAVI VVFDKAPSF RHEAYGGYKA
101 GRAPTPEDFP RQLALIKELV DLLGLARLEV PGYEADDVLA SLAKKAEKEG
151 YEVRIITADK DLYQLLSMRI HVLHPEGYLI TPAWLWEKYG LRPDQWADYR
201 ALTGDESDNL PGVKGIGECT ARKLLEWGS LEALLKNLDR LKPAIREKIL
251 AHMDDLKLSW DLAKVRTDLP LEVDFAKRRE PDRERLRAFL ERLEFGSLH
301 EFGLLSPVR EHPAVVDIFE YDIPFAKRYL IDKGLIPMEG EEELKILAFD
351 IETLYHEGEE FGKGPIIMIS YADENEAKVI TWKNIDLPIV EVVSSEREMI
401 KRFLRIIREK DPDIIVTYNG DSFDFFPYLAK RAEKLGIKLT IGRDGSEPKM
451 QRIGDMTAVE VKGRIHFDLY HVITRTINLP TYTLEAVYEA IFGKPKEKVV
501 ADEIAKAWES GENLERVAKY SMEDAKATYE LGKEFLPMEI QLSRLVGQPL
551 WDVSRSTGN LVEWFLLRKA YERNEVAPNK PSEEEYQRRL RESYTGGFVR
601 LDVAYLRALS LEVAEEIARL EAEVFRLAGH PFNLNSRDQL ERVLFDELGL
651 PAIGKTEKTG KRSTSAAVLE ALREAHPIVE KILQYRELTK LKSTYIDPLP
701 DLIHPRTGRL HTRFNQTATA TGRLLSSDPN LQNIPTVTPPL GQIRRAFIA
751 EEGWLLVALD YSQIELRVLA HLSGDNLIR VFQEGRDIHT ETASWMFGVP
801 REAVDPLMRR AAKTINFGVL YGMSAHLRSQ ELAIPYEEAQ AFIERYFQSE
851 PKVRAWIEKT LEEGRRRGYV ETLFGRRRYV PDLEARVKSQ REAAERMAFN
901 MPVQGTADL MKLAMVKLFP RLEEMGARML LQVHDELVLV APKERAEEVA
951 RLAKVMEGV YPLAVPLEVE VGIGEDWLSA KE*
  
```

Abbildung 7

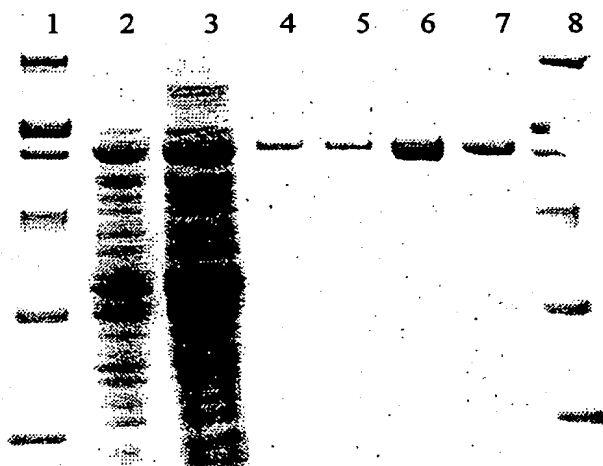


Abbildung 8

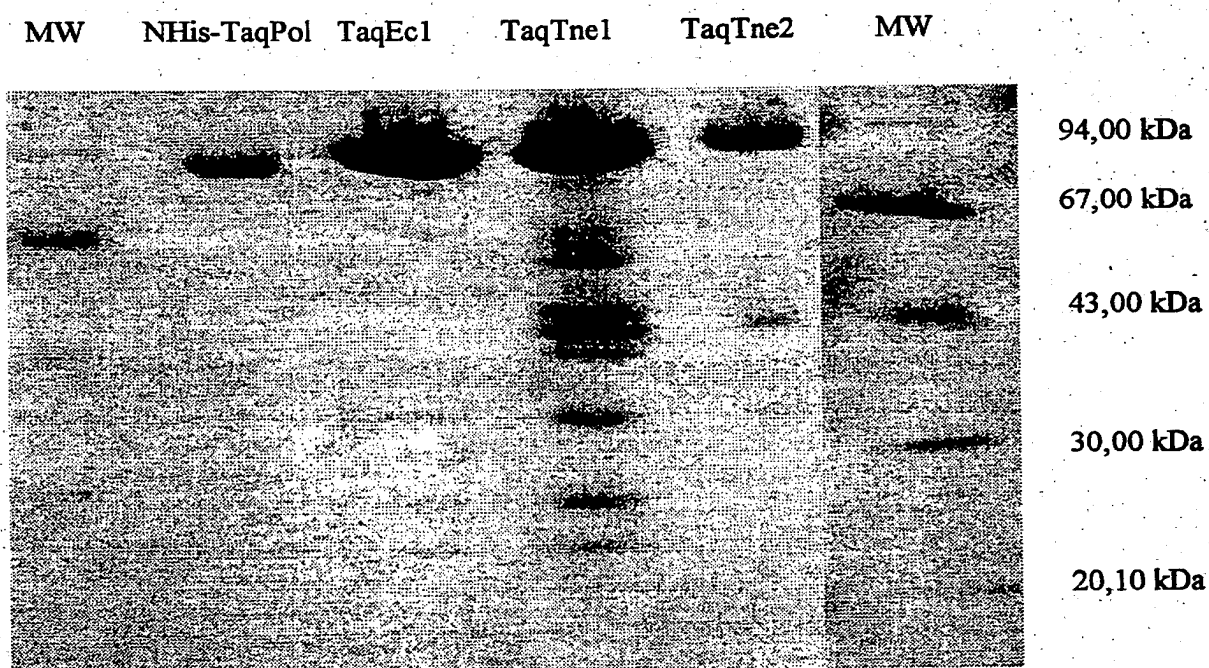


Abbildung 9

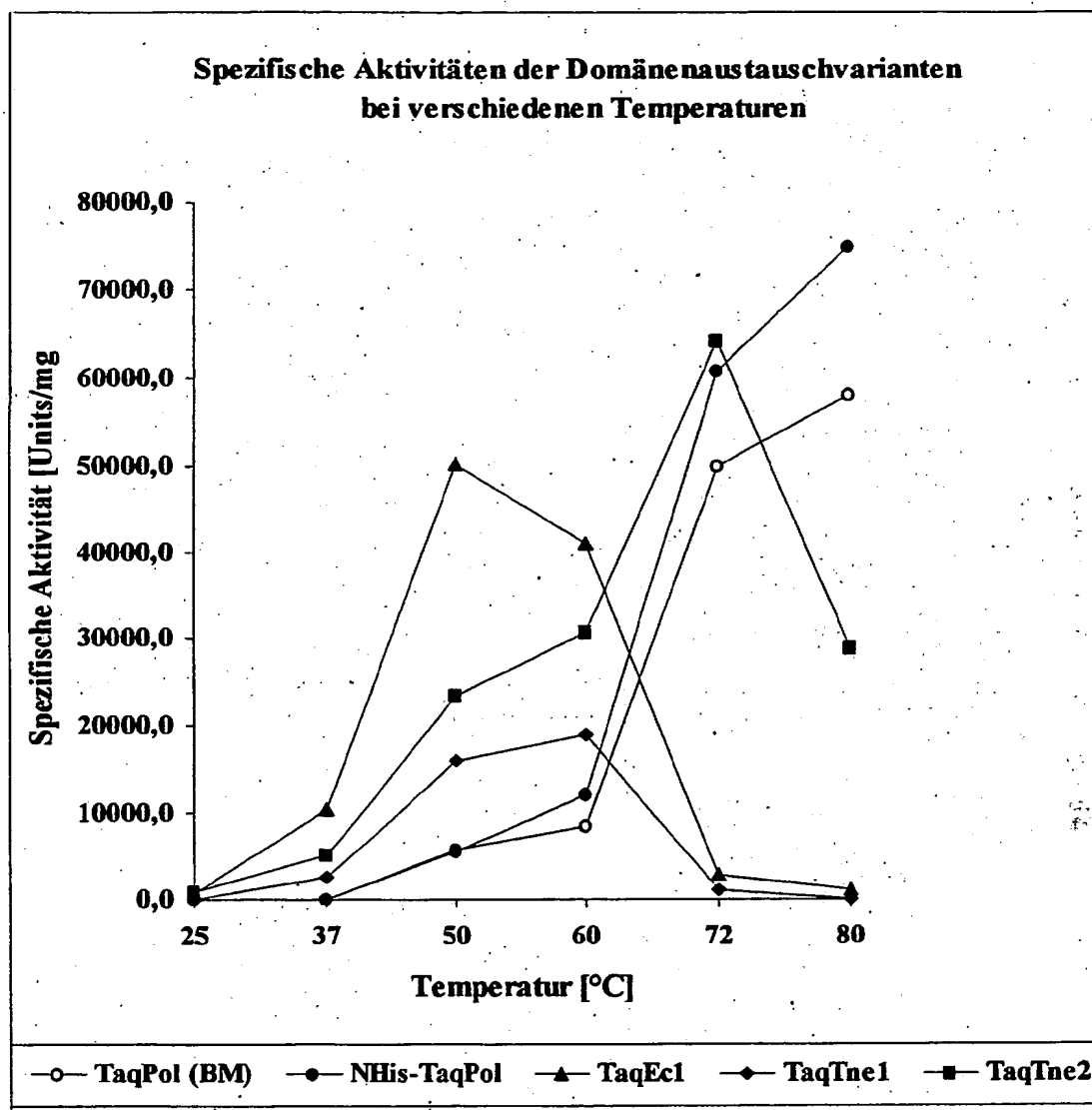


Abbildung 10

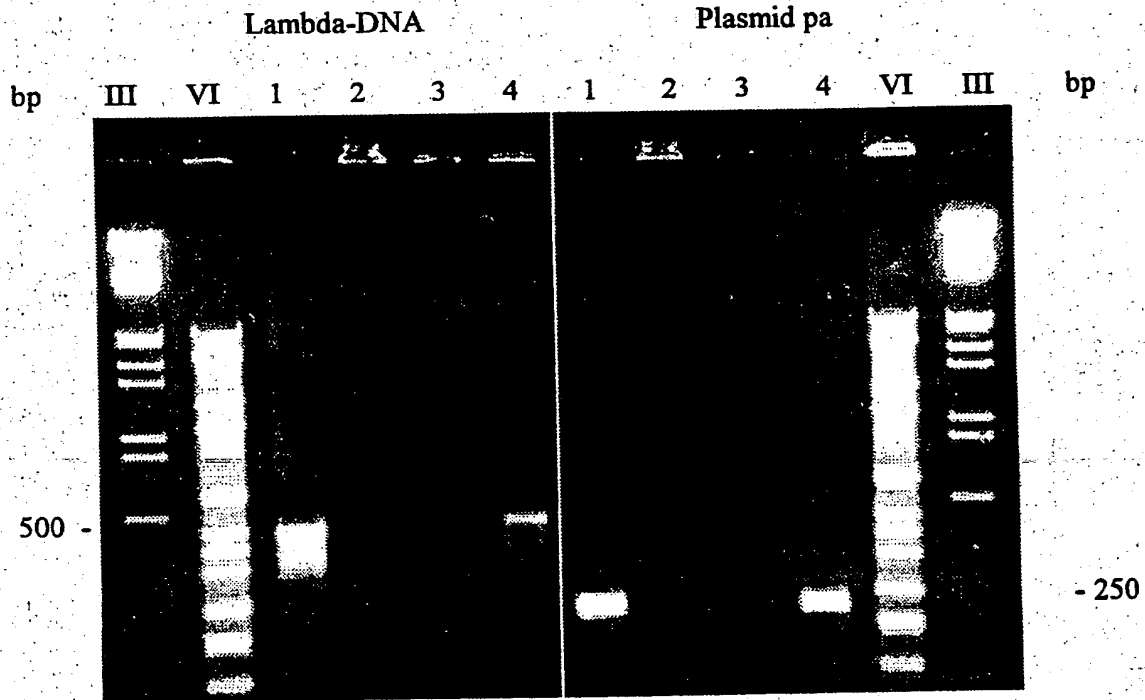


Abbildung 11

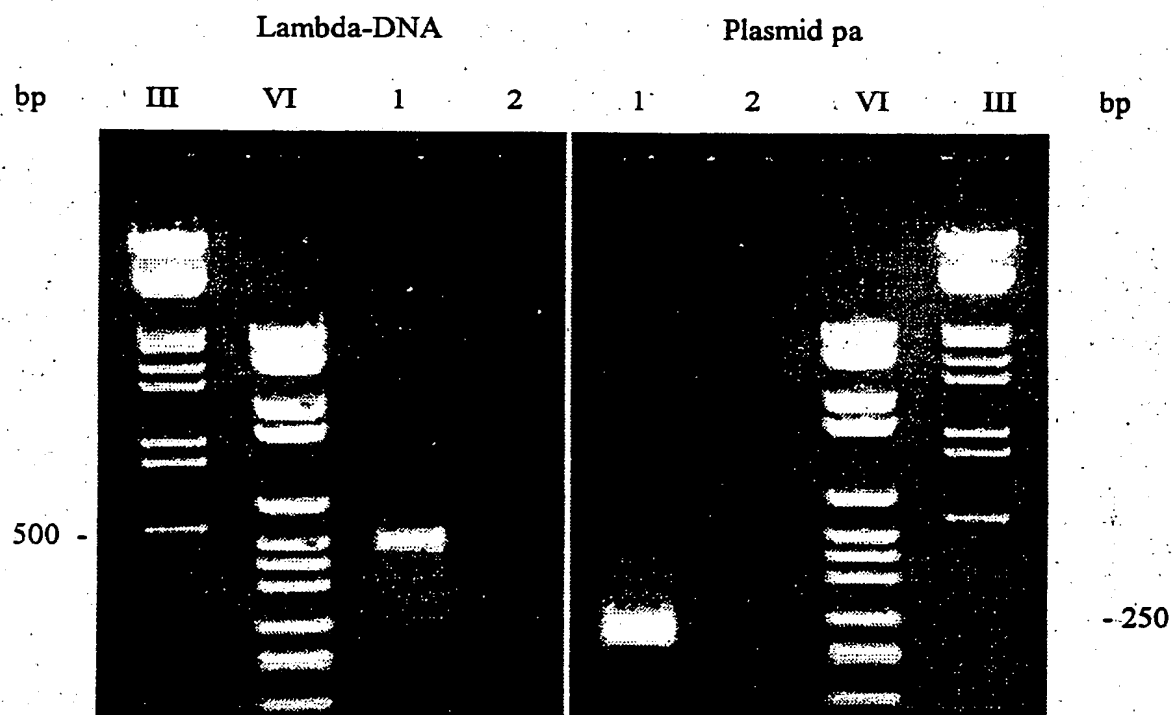


Abbildung 12

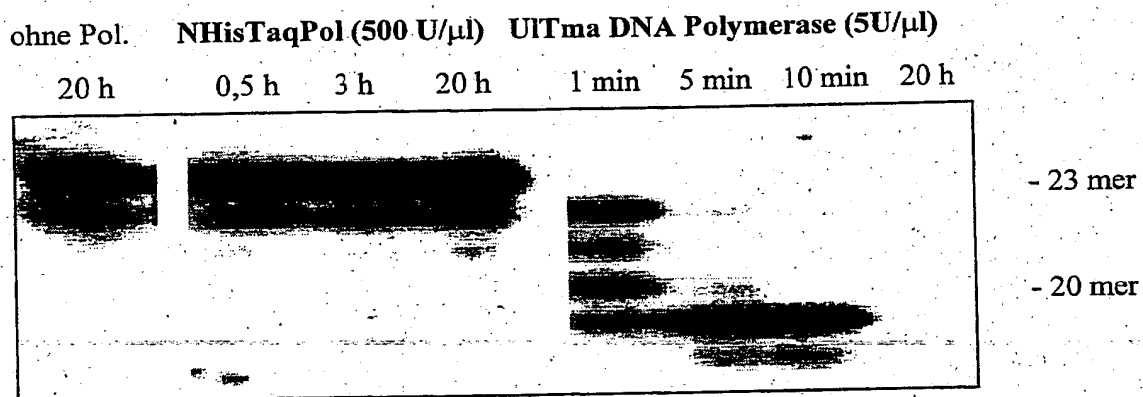
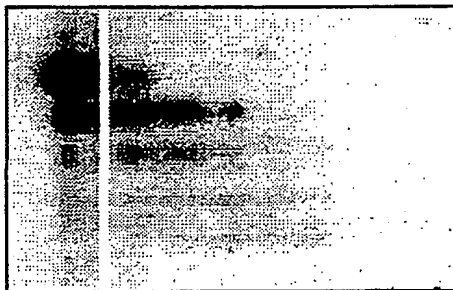


Abbildung 13

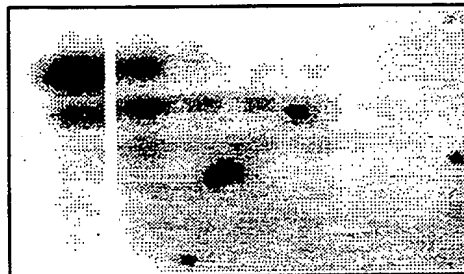
ohne Pol. **TaqEcl (500 U/μl)**

600 15 30 45 60 90 180 600 min



ohne Pol. **TaqEcl (500 U/μl)**

600 15 30 45 60 90 180 600 min



- 23 mer

- 20 mer

Abbildung 14

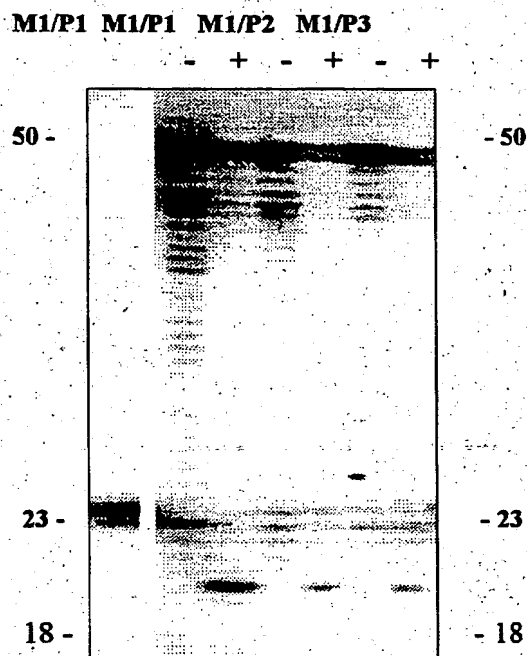


Abbildung 15

Abbau von Primern am 3'-Ende (3'-5' exonuclease assay)
und
Korrektur von 3'-mismatched Primern und deren Verlängerung (3'-mismatch primer correction assay)

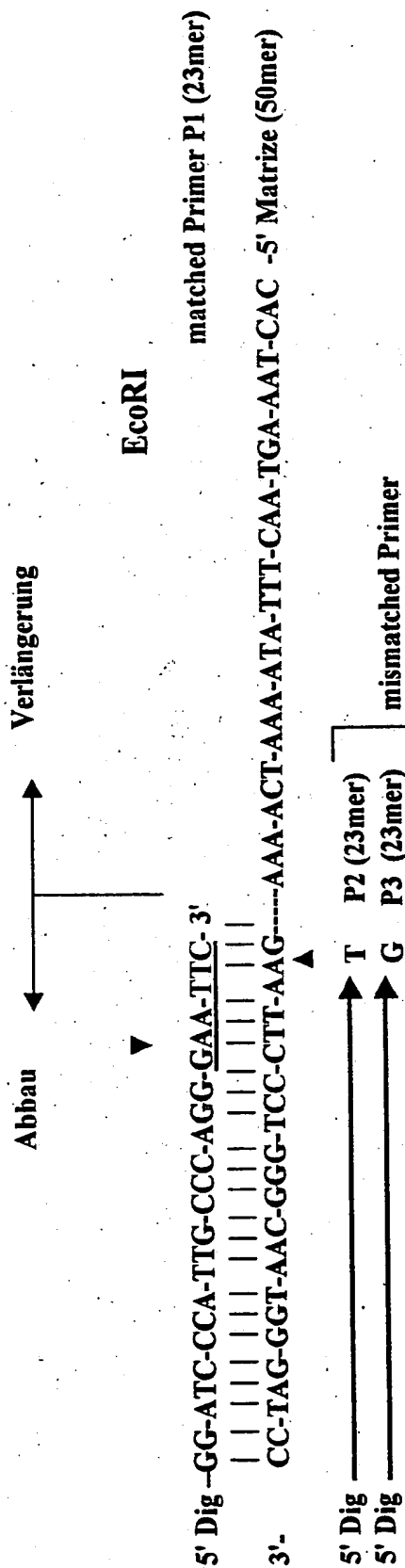


Abbildung 16

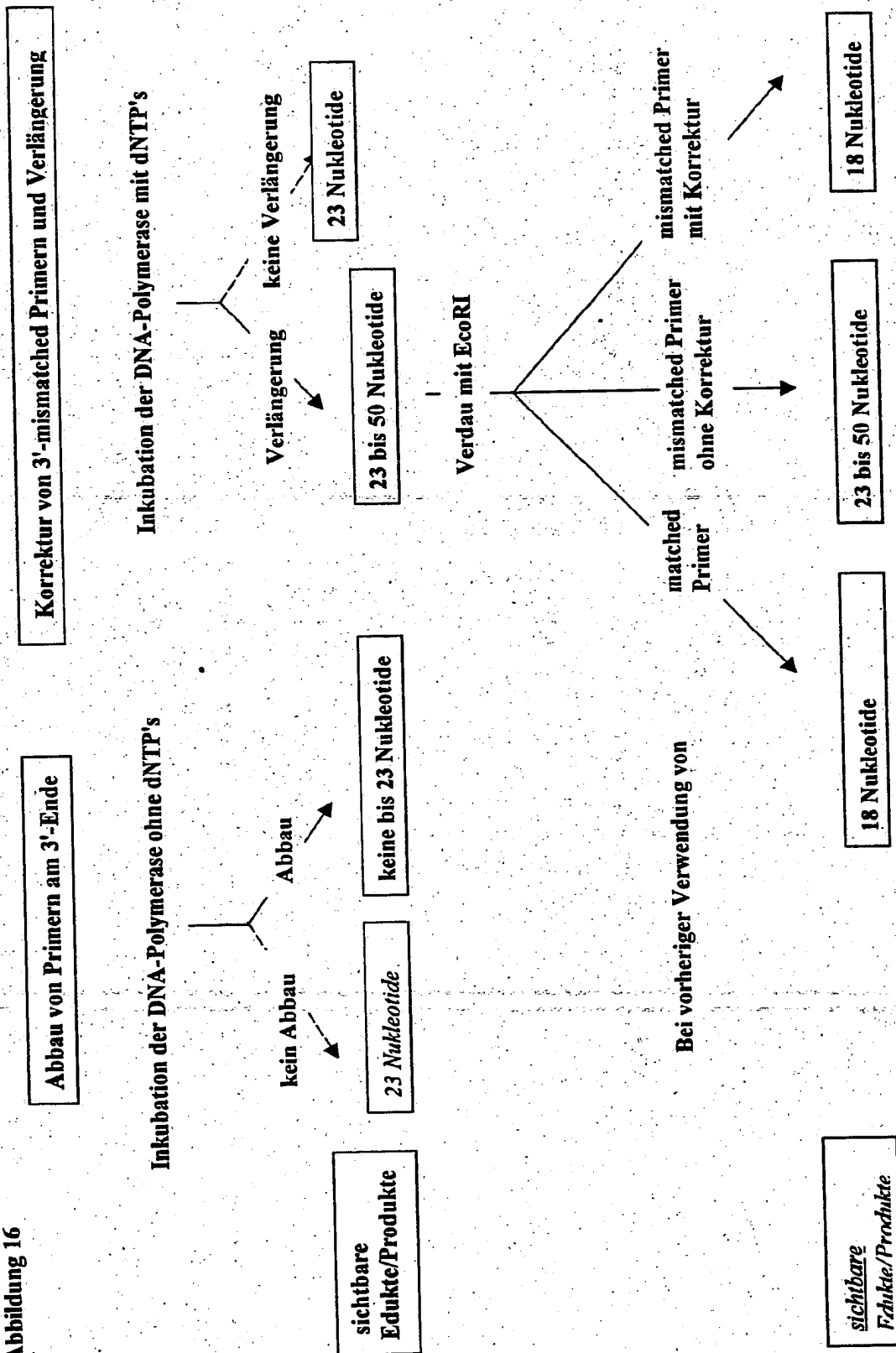


Abbildung 1/I
SEQ ID No.: 1

DNA-Sequenz:

```
1  ATGAGGGGGCT CGCATCACCA TCACCATCAC GCTGCTGACG ATGACGATAA
51  AATGAGGGGGC ATGCTACCGC TATTTGAGCC CAAGGGCCCG GTCCCTCTGG
101 TCGACGGCCCA CCACCTGGCC TACCGCACCT TCCAGGCCCT GAAGGGCCCTC
151 ACCACCAAGCC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCG GTCTACGGCT TCGCCAAGAG
201 CCTCCTCAAG GGCCTCAAGG AGGACGGGGA CGCGGTGATC GTGGTCTTTG
251 ACGCCAAGGC CCCCCTCCTT CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAAGGCG
301 GGGCGGGGCC CCACGCGGGA GGACTTTCCC GGGCAACTCG CCTCATCAA
351 GGAGCTGGTG GACCTOCTGG GGCTGGGCGG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG
401 AGGCGGACGA CGTCCTGGCC AGCCTGGCCA AGAAGGCGGA AAGGAGGGG
451 TACGAGTCC GCATCCTCAC CGCCGACAAA GACCTTTACC AGCTOCTTT
501 CGACCGCATC CACGTCCTCC ACCCGGAGGG GTACCTCATC ACCCGGCGCT
551 GGCTTTGGGA AAGTACGGC CTGAGGCCCG ACCAGTGGGC CGACTACCGG
601 GGCCTGACCG GGGACGAGTC CGACAACCTT CCCGGGTCA AGGGCATCGG
651 GGAGAAGACG GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGCCC
701 TCCTCAAGAA CCTGGACCGG CTGAAGCCCG CCATCCGGGA GAGATCCTG
751 GCGCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCCTGG GACCTGGCCA AGGTGCGCAC
801 CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCAA AAGGCGGGAG CCCGACCGGG
851 AGAGGCTTAG GGCTTTCTG GAGAGGCTTG AGTTTGGCAG CCTCCTCCAC
901 GAGTTGGGCC TTCTGGAAAG CCCCTATGAC AACTACGTCA CCATCCTTGA
951 TGAAGAAACA CTGAAGCGT GGATTGCGAA GCTGGA AAAA GCGCCGGTAT
1001 TTGCATTGTA TACCGAAACC GACAGCCTTG ATAACATCTC TGCTAACCTG
1051 GTCGGGCTTT CTTTGTCTAT CGAGCCAGGC GTAGCGGCAT ATATTCCGGT
1101 TGCTCATGAT TATCTTGATG CCGCCGATCA AATCTCTCGC GAGGTGACAC
1151 TCGAGTTGCT AAAACCGCTG CTGGAAGATG AAAAGGCGCT GAAGGTCCGG
1201 CAAACCTGA AATACGATCG CGGTATTCTG GCGAAGTACG GCATTGAACT
1251 GCGTGGGATT GCCTTTGATA CCATGCTGGA GTCCATACAT CTCAATAGCG
1301 TTGCCGGGCG TCACGATATG GACAGCCTCG CGGAAGCTTG GTTGAAGCAC
1351 AAAACCATCA CTTTGAAGA GATTGCTGGT AAAGGCAAAA ATCAACTGAC
1401 CTTTAACCAAG ATTGCCCTCG AAGAAGCCCG ACCTTACGCC GCGGAAGATG
1451 CAGATGTAC CTTGCAGTTG CATCTGAAAA TGTGGCCGGA TCTGCAAAAA
1501 CACGAGAGGC TCCTTTGGCT TTACCGGGAG GTGGAGAGGC CCTTTTCCGC
1551 TGTCTGGGCC CACATGGAGG CCGGGGGGGT GCGCCTGGAC GTGGCCTATC
1601 TCGGGGCTTT GTCCCTGGAG GTGGCCGAGG AGGTGCGCCG CCTCGAGGCG
1651 GAGGTCTTCC GCCTGGCCGG CCGCCCTTC AACCTCACT CCCGGGACCA
1701 GCTGGAAAGG GTCTCTTTG ACGAGCTAGG GCTTCCCGCC ATCGGCAAGA
1751 CGGAGAGAGC CGGCAAGCGC TCCACGAGCG CCGCCGTCTT GAGAGCCCTC
1801 CGCGAGGCCC ACCCCATCGT GGAGAAGATC CTGCACTACC GGGAGCTCAC
1851 CAGCTGAAG AGCACCTACA TTGACCCCTT GCGGCACTC ATCCACCCCA
1901 GGACGGGGCG CPTCCACACC CGCTTCAACC AGACGGCCAC GGCCACGGGC
1951 AGGCTAAGTA GCTCCGATCC CACCTCCAG AACATCCCG TCCGCACCCC
2001 GCTTGGGCGAG AGGATCCGCC GGGCTTCAT CGCCGAGGAG GGGTGGCTAT
2051 TGGTGGCCCT GGACTATAGC CAGATAGAGC TCAGGGTGCT GGCCACCTC
2101 TCCGGCGAGC AGAACCTGAT CCGGGTCTTC CAGGAGGGGC GGGACATCCA
2151 CACGGAGACC GCCAGCTGGA TGTTCGGCGT CCGCGGGAG GCGGTGGACC
2201 CCTGATGCG CCGGGCGGCC AAGACCATCA ACTTCGGGT CCTCTAOGGC
2251 ATGTCGGCCC ACCGCTCTC CCAGGAGCTA GCCATCCCTT ACGAGGAGGC
2301 CCAGGCCTTC ATTGAGCGCT ACTTTCAGAG CTTCGCCAAG GTGCGGGCCT
2351 GGATTGAGAA GACCTGGAG GAGGGCAGGA GGCGGGGGTA CGTGGAGACC
2401 CTCTTCGGCC GCGGCCGCTA CGTGCCAGAC CTAGAGGCCC GGGTGAAGAG
2451 CGTGGGGGAG GCGGCCGAGC GCATGGCCTT CAACATGCCC GTCCAGGGCA
2501 CCGCCGCCGA CCTCATGAAG CTGGCTATGG TGAAGCTCTT CCCAGGCTG
```

Abbildung 1/2
SEQ ID No.: 1

2551 GAGGAAATGG GGGCCAGGAT GCTCCTTCAG GTCCACGACG AGCTGGTCCT
2601 CGAGGCCCCA AAGAGAGGG CGGAGGCCCT GGGCCGGCTG GCCAAGGAGG
2651 TCATGGAGGG GGTGTATCCC CTGGCCCTGC CCCTGCAGGT GGAGGTGGGG
2701 ATAGGGGAGG ACTGGCTCTC CGCCAGGAG TGA

SEQ ID No.: 7

Aminosäuresequenz:

1 MRGSHHHHHH AADDDDMRG MLPLFEPKGR VLLVDGHHLA YRTFHALKGL
51 TTSRGEFVQA VYGFAKSLK ALKEDGDAVI VVFDKAPSF RHEAYGGYKA
101 GRAPTRPDPF RQLALIKELY DLLGLARLEV PGYEADQVLA SLAKKAEKEG
151 YEVRIITADK DLYQLLSDRI HVLHPEGYLI TPWLWEKYG LRPDQWADYR
201 ALTGDESDNL PGVKGIGECT ARKLLEEWGS LEALLKNLDR LKPAIRKIL
251 AKMDLKLAW DLAKVRTDLP LEVDFAKRRE PDRRLRAFL ERLEFGSLH
301 EFGLESFYD NYVTILDEET LKANIATLEK APVFAPDTET DSLDNISANL
351 VGLSFAIEPG VAAYIPVAND YLDAPQIES ERALELLKPL LEDEKALKVG
401 QNLKYDRGIL ANYGIELGI AFDTMLESYI LNSVAGRHDM DSLAERWLKH
451 KNTITFEETAG KGENQLTFNQ IALEEAGRYA AEDADVTIQL HLMWMDLQK
501 HERLLNLYRE VERPLSAVLA HMEATGVRLD VAYLRALSLE VAEVVARLEA
551 EVFRLAGHFF NLNSRDQLER VLEDELGLPA IGKTEKTGR STSAVLEAL
601 REAKPIVEKI LQYRELTKLK STYIDPLPOL IHPRTGRLHT RFNQTATATG
651 RLSSSDPNLQ NIPVRTPLGQ RIRRAFIABE GWLLVALDYS QTELRLVLAHL
701 SGDENLIRVF QEGRDHET ASWMEGVFRE AVDPLMRRAA KTFNFGVLYG
751 MSAHRLSQEL AIPYEEAQAF IERYFQSFPK VRAWIEKTL EGRRGYVET
801 LEGRARRYVP LEARVKSRE AAEEMAFNMP VQGTADLMK LAMVKLFPRL
851 EEMGARMLLQ VHDELVLSP KERAEAVARL AKEVMEGVYP LAVPLEVEVG
901 TGEDWLSAKE

Abbildung 2/1
SEQ ID No.: 2

DNA-Sequenz:

```
1  ATGAGGGGECT CGCATCACCA TCACCATCAC GCTGCTGACG ATGACGATAA
51  AATGAGGGGEC ATGCTACCGC TATTTGAGCC CAAGGGCCGG GTCCCTCCTGG
101  TCGACGGGCA CCACCTGGCC TACCGCACCT TCCACGCCCT GAAGGGCCCTC
151  ACCACCAAGCC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCG GTCTACGGCT TCGCCAGAGAG
201  CCTCCTCAAG GCCCTCAAGG AGGACGGGGA CGCGGTGATC GTGGTCTTTG
251  ACGCCCAAGGC CCCCTCCTTC CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAGGGCG
301  GGCCGGGGCCC CCACGCCGGA GGACTTTCCC CGGCAACTCG CCCTCATCAA
351  GGAGCTGGTG GACCTCCTGG GGCTGGCGCG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG
401  AGGCGGAGCA CGTCCTGGCC AGCCTGGCCA AGPAGGCGGA AAAGGAGGGC
451  TACGAGGTCC GATCCTCAC CGCCGACAAA GACCTTTACC AGCTCCTTTC
501  CGACCGCATC CACGTCCTCC ACCCGGAGGG GTACCTCATC ACCCGGCCCT
551  GGCTTTGGGA AAGTACGGC CTGAGGCCCC ACCAGTGGGC CGACTACCGG
601  GCCCTGACCG GGGACGAGTC CGACAACCTT CCCGGGGTCA AGGGCATCGG
651  GGAGAAGACG GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGCCC
701  TCCTCAAGAA CCTGGACCGG CTGAGGCCCG CCATCCGGGA GAAGATCCTG
751  GCCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCTTGG GACCTGGCCA AGGTGCGCAC
801  CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCAA AAGGCGGGAG CCCGACCGGG
851  AGAGGCTTAG GGCCTTTCTG GAGAGGCTTG AGTTTGGCAG COTCCTCCAC
901  GAGTTCGGCC TTCTGGAAAG CCCCTATGAC AACTACGTCA CCATCCTTGA
951  TGAAGAAACA CTGAAAGCGT GATTGCGGAA GCTGGAAAAA GCGCCGGTAT
1001 TTGCATTTGA TACCGAAACC GACAGCCTTG ATAACATCTC TGCTAACCTG
1051 GTCGGGCTTT CTTTGTCTAT CGAGCCAGGC GTAGCGGCAT ATATTCCGGT
1101 TGCTCATGAT TATCTTGATG CGCCCGATCA AATCTCTCGC GAGCGTGCAC
1151 TCGAGTTGCT AAAACCGCTG CTGGAAGATG AAAAGGCGCT GAAGGTCCGG
1201 CAAACCTGA AATACGATCG CGGTATTCTG GCGAACTACG GCATTGAACT
1251 GCGTGGGATT GCGTTTGATA CCATGCTGGA GTCTACATT CTCAATAGCG
1301 TTGCCGGGCG TCACGATATG GACAGCCTCG CGGAACGTTG GTTGAAGCAC
1351 AAAACCATCA CTTTGAAGA GATTGCTGGT AAAGGCCAAA ATCAACTGAC
1401 CTTTAACCAAG ATTGCCCTCG AAGAAGCCGG ACCTTACGCC GCGAAGATG
1451 CAGATGTCAC CTTGCAGTGG CATCTGAAAA TGTGGCCGGA TCTGCAAAA
1501 CACAAAGGGC CGTTGAACGT CTTGAGAAAT ATCGAAATGC CCGTGGTGCC
1551 GGTGCTTTCA CGCATTGAAC GTAACGGTGT GCGCCTGGAC GTGGCCTATC
1601 TCAGGGCCTT GTCCCTGGAG GTGGCCGAGG AGATCGCCCG CCTCGAGGCC
1651 GAGGTCTTCC GCCTGGCCGG CCACCCCTTC AACCTCAACT CCCGGGACCA
1701 GCTGGAAGG GTCTCTTTG ACGAGCTAGG GCTTCCCGCC ATCGGCPAGA
1751 CGGAGAAGAC CGGCAAGCGC TCCACGAGCG CCGCCGTCTT GGAGGCCCTC
1801 CGCGAGGCCC ACCCCATCGT GGAGAGATC CTGCAGTACC GGGAGCTCAC
1851 CAAGCTGAG AGCACCTACA TTGACCCCTT GCCGGACCTC ATCCACCCCA
1901 GGACGGGCGG CTTCCACACC CGCTTCAACC AGACGGCCAC GCGCACGGGC
1951 AGGCTAAGTA GCTCCGATCC CAACCTCCAG AACATCCCCG TCCGCACCCC
2001 GCTTGGGCAG AGGATCCGCC GGGCCTTCAT CGCCGAGGAG GGGTGGCTAT
2051 TGGTGGCCCT GGRCTATAGC CAGATAGAGC TCAGGGTGCT GGCCACCTC
2101 TCCGGCGAGC AGAACCTGAT CCGGCTCTTC CAGGAGGGGC GGGACATCCA
2151 CACGGAGACC GCCAGCTGGA TGTTGGGCGT CCCCAGGGAG GCGTGGACC
2201 CCTGATGCG CCGGGCGGCC AAGACCATCA ACTTCGGGGT CCTCTACGGC
2251 ATGTGCGGCC ACCGCTCTC CCAGGAGCTA GCCATCCCTT ACGAGGAGGC
2301 CCAGGCTTTC ATTGAGCGCT ACTTTCAGAG CTTCCCCAAG GTGCGGGCCT
2351 GGATTGAGAA GACCTTGAG GAGGCGAGGA GCGGGGGTA CGTGGAGACC
2401 CTCTTCGGCC GCGCGCGCTA CGTGCCAGAC CTAGAGGCCG GGGTGAAGAG
2451 CGTGGGGGAG GCGCCGAGC GCATGGCCTT CACATGCCC GTCCAGGGCA
2501 CCGCCGCCGA CCTCATGAG CTGGCTATGG TGAAGCTCTT CCCAGGCTG
```

Abbildung 2/2

SEQ ID No.: 2

2551 GAGGAAATGG GGGCCAGGAT GCTCCTTCAG GTCCACGACG AGCTGGTCCT
 2601 CGAGGCCCCA AAGGAGAGGG CGGAGGCCGT GCGCCGGCTE GCCAAGGAGG
 2651 TCATGGAGGG GGTGTATCCC CTGGCCGTGC COCTGGAGGT GGAGCTGGGG
 2701 ATAGGGGAGG ACTGGCTCTC CCGCAGGAG TGA

SEQ ID No.: 8

Aminosäuresequenz:

1 MRGSHHHHHH AAODDDKMRG MLPLFEPKGR VLLVDGHHLA YRTFHALKGL
 51 TTSRGEPVQA VYGFAXSLIK ALKEDGDAVI VVFDKAPSF RHEAYGGYKA
 101 GRAPTPEDFF RQLALIKELV DLLGLARLEV PGYEADVDLA SLAKKAEKEG
 151 YEVRILTADK DLYQLLSDRI HVLHPEGYLI TPAWLWEKYG LRPDQWADYR
 201 ALTGDESDNL PGVKGIGERT ARKLLSEWGS LEALLLNLDL LKPAIRKIL
 251 AHMDLKL3W DLAKVRTDLF LEVDFAKRRE PDRSRLRAFL ERLEFGSLH
 301 EFGILESFDY NYVTILDEET LKAWIAKLEK APVFAFDTET DSLDNISANL
 351 VGLSFAIEPG VAAYIPVAHD YLDAPDQISR ERALELLKPL IEDEKALKVG
 401 QNLKYDRGIL ANYGIELRGI AFDTMLESYI LNSVAGRHDM DSLAERNLKH
 451 KTITFEEIAG KGNQGLTFNQ IALEEAGRYA AEDADVTLQL HLKMWFDLQK
 501 HKGPLNVFEM IEMFLVPVLS RIERNGVRLO VAYLRALSLE VAEETARLEA
 551 EVFRLAGHPF NLNSRDQLER VLFDELGLFA IGKTEKTGKR STSAAVLEAL
 601 REAKPIVEKI LQYBELTKLK STYIDPLFDL IHPRTGRLHT RFNQATATATG
 651 RLSSSDENIQ NIFVRTPLGQ RIRRAFIABE GNLLVALDYS QIELAVLAHL
 701 SGDENLIRVF QEGRDINTET ASWMFGVPRE AVDPLMRRAA KTINFGVLYG
 751 MSAHRLSQEL AIPYEEAQAF IERYFQSFPE VRAWIENTLE EGRRGYVET
 801 LFGRRRYVPD LEARVKSVRE AAERMAFNMP VQGTADLMK LAMVKLFPRL
 851 EEMGARMILQ VHDELVLLEP KERAFAVARL AKEVMEGVYP LAVPLEVEVG
 901 IGEDWLSAKE

Abbildung 3/1

SEQ ID No.: 3

DNA-Sequenz:

```

1  ATGAGGGGCT CGCCTCACC A TCACCATCAC GCTGCTGACG ATGACGATAA
51  AATGAGGGGC ATGCTACCGC TATTTGAGCC CAAGGGGCCG GTCTCTCTGG
101 TCGACGGCCA CCACCTGGCC TACCGCACCT TCCACGCCCT GAAGGGCCTC
151 ACCACCAGCC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCC GTCTACGGCT TCGCCAAGAG
201 CCTCCTCAAG GCCCTCAAGG AGGACGGGGA CGCGGTGATC GTGGTCTTTG
251 ACGCCAAGGC CCCCTCCTTC CGCCACGAGG CTTACGGGGG GTACAAGGCG
301 GGCCGGGGCC CCACGCCGGA GGACTTTCCC CGGCAACTCG CCTCATCAA
351 CGAGCTGGTG GACCTCCTGG GGCTGGCGCG CCTGAGAGTC CCGGGCTACG
401 AGGCGGACGA CGTCTGGGCC AGCCTGGCCA AGAAGGCGGA AAAGGAGGGC
451 TACGAGGTCC GCATCCTCAC CGCCGACAAA GACCTTTACC AGCTCCTTTC
501 CGACCGCATC CACGTCTCTC ACCCGAGGGG GTACCTCATC ACCCGGCCCT
551 GGCTTTGGGA AAAGTACGGC CTGAGGCCCG ACCAGTGGGC CGACTACCGG
601 GCGCTGACCG GGGACGAGTC CGACAACCTT CCGGGGCTCA AGGGCATCGG
651 GGAGAAGACG GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGCCC
701 TCCTCAAGAA CCTGGACCGG CTGAAGCCCG CCATCCGGGA GAAGATCCTG
751 GCCCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCCTGG GACCTGGCCA AGGTGCGCAC
801 CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCAA AAGCGGGGAG CCCGACGGG
851 AGAGGCTTAC GGCCTTTCTG GAGAGGCTTG AGTTGGGCAG CCTCCTCCAC
901 GAGTCCGCC TTCTGGAAAG CCCCCCGTT GGATACAGAA TAGTGAAGAA
951 CAGTGGTGA TTTGAAAAAC TCATAGAGAA ACTGAGAGAA TCCCTTCTGT
1001 TCGCCATAGA TCTTGAGACG TCTTCCCTCG ATCTTTTGA CTGCGACATT
1051 GTCGGTATCT CTGTGTCTTT CAAACCAAAG GAAGCGTACT ACATACCCT
1101 CCATCATAGA AACGCCCCAG ACCTGGATGA AAAAGAAATT CTGAAAAGC
1151 TAAAGAAAT CCTGGAGGAC CCGGAGCAA AGATCGTTGG TCAGAAATTTG
1201 AAATTGATT ACAAGGTGTT GATGGTAAAG GGTGTGAAC CTGTCCCTCC
1251 TCACCTCGAC ACGATGATAG CCGCTTACCT TCTTGAGCCG AACGAAAGA
1301 AGTTCAATCT GGACGATCTC GCATTGAAAT TTCTTGATA CAAATGACC
1351 TCTTACCAGG AACTCATGTC CTTCTCTTCT CCGCTGTTTG GTTTGATTT
1401 TGCCGATGTT CCTGTAGAAA AAGCAGCGAA CTATTCCTGT GAAGATGCCG
1451 ACATCACCTA CAGACTCTAC AAGATCCTGA GCTTAAACT CCACGAGGAG
1501 AGGCTCCTTT GGCTTTACCG GGAGGTGGAG AGCCCCCTTT CCGCTGTCT
1551 GGCCACATG GAGGCCACGG GGGTGCCTCT GGACGTGGCC TATCTCAGGG
1601 CTTGTCCCT GGAGGTGGCC GAGGAGATCG CCGGCTCGA GGCCGAGGTC
1651 TTCCGCTGG CCGGCCACCC CTTCAACCTC AACTCCCGG ACCAGCTGGA
1701 AAGGGTCTC TTTGACGAGC TAGGGCTTCC CGCCATCGGC AAGACGGAGA
1751 AGACCGGCAA GCGCTCCACC AGCGCCGCG TCCTGGAGGC CCTCCGCGAG
1801 GCCCACCCCA TCGTGGAGAA GATCCTGCAG TACCGGGAGC TCACCAAGCT
1851 GAAGAGCACC TACATTGACC CTTGCGGGA CCTCATCCAC CCCAGCAGG
1901 GCCGCTCCA CACCGCTTC AACAGACGG CCACGGCCAC GGGCAGGCTA
1951 AGTAGCTCCG ATCCCAACCT CCAGAACATC CCGCTCCGA CCCGCTTGG
2001 GCAGAGGATC CGCGGGGCT TCATCGCCGA GGAGGGGTGG CTATTGGTGG
2051 CCTGGACTA TAGCCAGATA GAGCTCAGGG TGCTGGCCCA CCTCTCCGGC
2101 GACGAGAACC TGATCCGGGT CTTCCAGGAG GCGCGGGACA TCCACACGGA
2151 GACCGCCAGC TCGATGTTCC GCGTCCCCCG GGAGGCGGTG GACCCCTGTA
2201 TGCGCCGGGC GGCCTAAGAC ATCAACTTCG GGTCTCTTA CGGCATGTCC
2251 GCCCACCGCC TCTCCAGGA GCTAGCCATC CTTACGAGG AGGCCAGGC
2301 CTTCAATTG CGCTACTTTC AGAGCTTCCC CAGGTGCGG GCCTGGATTG
2351 AGAAGACCTT GGAGGAGGGC AGGAGGCGGG GTACGTGGA GACCTCTTC
2401 GGCCGCGGCC GCTACGTGCC ACACCTAGAG GCCCGGTGA AGACGTCGG
2451 GGAGCGGCC GAGCGCATGG CTTCAACAT GCCGTCCAG GGCACCGCG
2501 CCGACCTCAT GAGCTGGCT ATGGTGAAGC TCTCCCCAG GCTGGAGGAA

```

Abbildung 3/2

SEQ ID No.: 3

2551 ATGGGGGGCCA GGATGCTCCT TCAGGTCCAC GACGAGCTGG TCCTCGAGGC
 2601 CCCAAAAGAG AGGGGGGAGG CCGTGGCCCG GCTGGCCAAG GAGGTCATGG
 2651 AGGGGGGTGTA TCCCTCGGCC GTGCCCCCTGG AGGTGGAGGT GGGGATAGGG
 2701 GAGGACTGGC TCTCCGCCAA GGAGTGA

SEQ ID No.: 9

Aminosäuresequenz:

1 MRGSHHHHHH AADDDDKMRC MLPLFEPKGR VLLVDGHHLA YRTFHALKGL
 51 TTSRGEFVQA VYGFAXSLK ALKEDGDAVI VVEDAKAPSF RHEAYGGYKA
 101 GRAPTPEDEF RQLALIKEIV DLLGLARLEV PGYEADDVLA SLAKKASKEG
 151 YEVRIITADK DLYQLLSERI NVLHPEGYLI TPANLWEKYG LRPDQWADYR
 201 ALTGOESDNL PGVKGIGEXT ARKLEEWGS LEALLKNLDR LKPAIRBKIL
 251 AHMDOLKLSW DLAKVRTDLP LEVDFAKRRE PDRERLRAFL ERLEFGSLH
 301 EIGLLESPEV GYRIVKDIYE FEKLEKLRE SPSTADLET SSIDPFDCDI
 351 VGISVSFKEK EAYYIPLHR NAQNLDEKEV LKKLKEILED FGAKIVGQNL
 401 KEDYKVLNVK GVEPVVPSFD TMIAAYLLEP NEKKFNLDOL ALKFLOYKMT
 451 SYQELMSFSS PLFGFSFADV FVEKAANYSC EDADITYRLY KILSLKLEEE
 501 RLLWLYREVE RPLSAVLAMH EATGVRLOVA YLRALSLEVA EEIARLEAEV
 551 FRLAGHPFNL NSRDQLERVL FDELGLPAIG KTEKTGKRST SAAVLEALRE
 601 AHPIVEKILQ YRELTKLKST YIDPLPDLIH PRTGRLHTRF NQTATATGRL
 651 SSSDPNLQNI PVRTPLGQRI RRAFIAREGN LLVALDYSQI ELRVLAHLSC
 701 DENLIRVPQE GRDIHTETAS WMFGVPREAV DPLMRRRAKT INFGVLYGMS
 751 AHRLSQELAI PYEEAQAFIE RYFQSFPPVR AWIEKTLBEG RRRGYVETLF
 801 GRRYVPDLE ARVKSVDREA ERMAFNMPVQ GTAADLMKLA MVKLFPRLEE
 851 MGARMLLQVH DELVLEAPKE RAEAVARLAK EVMEGVYPLA VPLEVEVGIG
 901 EDWLSAKE

Abbildung 4/1
SEQ ID No.: 4

DNA-Sequenz:

```

1  ATGAGGGGGCT CGCATCACCA TCACCTTCAC GCTGCTGACC ATGACGATAA
51  AATGAGGGGGC ATGCTACCGC TATTTGAGCC CAAGGGCCCG GTCTCTCTGG
101 TCGACGGGCCA CCACCTGGCC TACCGCACCT TCCACGCCCT GAAAGGCTCT
151 ACCACCAGCC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCG GTCTACGGCT TCGCCAAGAG
201 CCTCCTCAAG GCGCTCAAGG AGGACGGGGA CGCGGTGATC GTGGTCTTTG
251 ACSCCAAGGC CCCCTCTTC CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAGGGCG
301 GSCCGGGGCC CCACGCCGGA GGACTTTCCC CGGCACTCG CCCTCATCAA
351 GGAGCTGGTG GACCTCTGG GCGTGGCGCG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG
401 AGGCGGACGA CGTCTCTGCC AGCCTGGCCA AGAAGGCGGA AAGGAGGGG
451 TACGAGGTCC GCATCCTCAC CGCCGACAAA GACCTTTACC AGCTCCTTTC
501 CGACCGCATC CACGTCTCTC ACCCGAGGG GTACCTCATC ACCCGGCTCT
551 GGCTTTGGGA AAGTACGGC CTGAGGCGCG ACCAGTGGGC CGACTACCGG
601 GCGCTGACCG GGGACGAGTC CGACACCTT CCCGGGGTCA AGGGCATCGG
651 GGAGAAGACG GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC GTGAAGCCC
701 TCCTCAAGAA CCTGGACCGG CTGAAGCCCG CATCCGGA GAAGATCCTG
751 GCGCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCTGG GACCTGGCCA AGGTGCGCAC
801 CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTCGCCCA AAGGCGGGAG CCCGACCGGG
851 AGAGGCTTAG GGCCTTCTG GAGAGGCTTG AGTTTGGCAG CCTCCTCCAC
901 GAGTTCCGCC TTCTGGAAAG CCCCCCGTT GATACAGAA TAGTGAAGA
951 CCGGTGGA TTTGAAAAC TCATAGAGAA ACTGAGAGAA TCCCCTTCCT
1001 TCGCATAGA TCTTGAGACG TCTTCCCTCG ATCCTTTTGA CTGCGACATT
1051 GTGGGTATCT CTCTCTCTTT CAAACCAAG GAAGCGTACT ACATACCACT
1101 CCATCATAGA AACCCCCAGA ACCTGGATGA AAAAGAAGTT CTGAAAAGC
1151 TAAAGAAAT CCTGGAGGAC CCGGAGCAA AGATCGTTGG TCAGAATTG
1201 AATTTCGATT ACAAGGTGTT GATGGTAAAG GGTGTTGAAC CTGTCCCTCC
1251 TCACTTGAC ACCATGATAG CGGCTTACCT TCTTGAGCCG AACGAAAAGA
1301 AGTTCAATCT GGACGATCTC GCATTGAAAT TTCTTGGATA CAAATGACC
1351 TCTTACCAGG AACTCATGTC CTCTCTTCT CCGCTGTTTG GTTTCAGTTT
1401 TGCCGATGTT CCTGTAGAAA AAGCAGCGAA CTATTCCTGT GAAGATGCAG
1451 ACATCACCTA CAGACTCTAC AAGATCCTGA GCTTAAACT CCACGAGGCA
1501 GATCTGAGA ACGTGTCTA CAAGATAGAA ATGCTCTTGT TGAGCGTCT
1551 TGCACGGATG GAACTGAACG GTGTGCGCCT GGACGTGGCC TATCTCAGGG
1601 CTTTGTCCCT GGAGGTGGCC GAGGAGATCG CCCGCTCTGA GGCCGAGGTC
1651 TTCCGCTGCG CCGGCCACCC CTTCAACCTC AACTCCGGG ACCAGCTGGA
1701 AAGGCTCCTC TTGACGAGC TAGGGCTTCC CGCCATCGGC AAGACGGAGA
1751 AGACCGGCA GCGCTCTACC AGCGCGGCGG TCCTGGAGGC CCTCCGCGAG
1801 GCGCACCCCA TCGTGGAGAA GATCCTGCAG TACCGGGAGC TCACCAAGCT
1851 GAAGAGCAC TACATTGACC CTTGCGCGGA CCTCATCCAC CCCAGGACGG
1901 GCGGCTCCA CACCGCTTC AACAGACGG CCACGGCCAC GGGCAGGCTA
1951 AGTAGCTCG ATCCCAACCT CCAGAACATC CCGTCCGCA CCCCCTTGG
2001 GCAGAGGATC CGCGGGCCT TCATGGCGA GGAGGGGTGG CTATTGGTGG
2051 CCCTGGACTA TAGCCAGATA GAGCTCAGGG TGCTGGCCCA CCTCTCCGGC
2101 GACGAGAAC TGATCCGGGT CTTCCAGGAG GGGCGGAGCA TCCACAGGGA
2151 GACCGCCAGC TGGATGTTG GCGTCCCCCG GGAGCGCGTG GACCCCTGA
2201 TGCGCCGGGC GGCAGAGAC ATCAACTTCG GGGTCTCTA CGGCATGTCT
2251 GCGCACCGGC TCTCCAGGA GCTAGCCATC CTTACGAGG AGGCGCAGGC
2301 CTTATTGAG CGCTACTTTC AGAGCTTCC CAAGGTGCGG CCGTGGATTG
2351 AGAGACCCCT GGAGGAGGGC AGGAGGCGG GGTACGTGGA GACCTCTTC
2401 GCGCGCCGCC GCTACGTGCC AGACCTAGAG GCGCGGTGA AGAGCGTCCG
2451 GAGCGCGGCC GAGCGCATGG CTTCAACAT GCGCGTCCAG GCGACGCGCG
2501 CCGACCTCAT GAAGCTGGCT ATGGTGAAGC TCTTCCCGAG GCTGGAGGAA

```

Abbildung 4/2

SEQ ID No.: 4

```

2551 ATGGGGGGCCA GGATGCTCCT TCAGGTCCAC GACGAGCTGG TCCTCGAGGC
2601 CCCAAAAGAG AGGGCGGAGG CCGTGGCCCG GCTGGCCAAG GAGGTGATGG
2651 AGGGGGGTGTA TCCCGTGGCC GTGCCCTGG AGGTGGAGGT GGGGATAGGG
2701 GAGGACTGGC TCTCGCCAA GGAGTGA
  
```

SEQ ID NO.: 10**Aminosäuresequenz:**

```

1  MRGSHHHHHH AADDDDKMRG MLPLFEPKGR VLLVDGHHLA YRTFHALKGL
51  TTSRGEFVQA VYGFAKSLK ALKEDGDHVI VVFDKAPST RHEAYGGYKA
101 GRAPTFEDFP RQLALINKLV DLLGLARLEV PGYEADDVLA SLAKKAEKEG
151 YEVRIITADK DLYQLLSDRI HVLHPEGYLI TPAILWEKYG LRPDQWADYR
201 ALTGDESNDL PGVKGIGCKT ARKLLEWGS LEALLKNLDR LKPAIRKIL
251 AHMDDLKLSW DLAKVRTDLF LEVDEAKRRE EDRERLR AFL ERLEFGSLH
301 EFGLLSPFV GYRIVKDLVE FEKLIEKLRE SPSPFIDLET SSLDFWDCDI
351 VGISVSFKPK EAYYIPLHHR NAQNLDEKEV LKKLKEILED PGAKIVGQNL
401 KFDYKVLNVK GVEPVFPKED TMIRAYLLEF NEKKFNLDOL ALKFLGYKMF
451 SYQELMSFSS PLFGFSFADV PVEKAANYSC EDADITYRLY KILSLKLHEA
501 DLENVFIKIE MPLVSVLARM EIMGVRLDVA YLAALSLEVA EEIARLEAEV
551 FRLAGHPFNL NSRDQLERV L FDELGLPAIG KTEKTGKRST SAAVLEALRE
601 ANPIVEKILQ YRELTKLKST YIDPLPDLIH PRGRLHTRF NQTATATGRL
651 SSZDPNLONI PVRTPLGQRI RRAFLAEEGW LLVALDYSQE ELRVLAHLTG
701 DENLIRVFQE GROIHTETAS WMFGVPREAV DPLMRRAAKT INFGVLYGMS
751 ANFLSQELAI PYEZAQAFIE RYFQSFPKVR AWIEKTLEEG RRRGYVETLF
801 GRRYVPDLE ARVKSUREAA ERMAFNMPVQ GTAADLMKLA MVKLFPRLEE
851 MGARMLLQVH DELVLEAPKE RAEAVARLAK EVMEGVYPLA VFLEVEVGIG
901 EDWLSAKE
  
```


Abbildung 5/1

SEQ ID No.: 5

DNA-Sequenz:

```

1  ATGAGGGGGCT CGCATCACCA TCACCATCAC GCTGCTGACC ATGACGATAA
51  AATGAGGGGGC ATGCTACCGC TATTTGAGCC CAAGGGGCCGG GTCTCTCTGG
101  TCGACGGGCA CCACCTGGCC TACCGCACCT TCCACGCCCTC GAGGGGGCTC
151  ACCACCAGCC GGGGGCAGCC GGTGCAGGCG GTCTACGGCT TCGCCAAGAC
201  CCTCCTCAAG GCGCTCAAGG AGGACGGGGA CCGGGTGATC GTGGTCTTTG
251  ACGCCAAGGC CCCCTCCTTC CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAAGGCG
301  GCGCGGGCCC CCACGCCGGA GGACTTTCCC CGGCAACTCG CCTCATCAA
351  GGAGCTGGTG GACCTCCTGG GGCTGGCGCG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG
401  AGGCGGACGA CGTCTGGGCC AGCCTGGCCA AGAAGCGGGA AAGGAGGGG
451  TACGAGGTCC GCATCCTCAC CGCGACAAA GACCTTTACC AGCTCCTTTC
501  CGACCGCATC CACGTCTCTC ACCCGGAGGG GTACCTCATC ACCCGGGCCT
551  GGCTTTGGGA AAGTACGGC CTGAGGCGCG ACCAGTGGGC CGACTACCG
601  GCGCTGACCG GGGACGAGTC CGACAACTT CCCGGGGTCA AGGGCATCGG
651  GGAGAAGACG GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGCCC
701  TCCTCAAGAA CCTGGACCGG CTGAAGCGCG CCATCCGGGA GAGATCCTG
751  GCGCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCCTGG GACCTGGCCA AGGTCCGCAC
801  CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCAA AAGCGGGGAG CCGGACCGGG
851  AGAGGCTTAG GCGCTTTCTG GAGAGGCTTG AGTTTGGCAG CCTCCTCCAC
901  GAGTTGCGCC TTCTGGAAAG CCCCCATCCA GCAGTTGTGG ACATCTTCGA
951  ATACGATATT CCATTTGCAA AGAGATACCT CATCGACAAA GGCCTAATAC
1001  CAATGGAGGG GGAAGAAGAG CTAAAGATTG TTGCCTTCGA TATAGAAACC
1051  CTCTATCACG AAGGAGAAGA GTTTGGAAAA GGGCCATTA TAATGATTAG
1101  TTATGCAGAT GAAATGAAG CAAAGGTGAT TACTTGGAAA AACATAGATC
1151  TTCCATACGT TGAGGTTGTA TCAAGCGAGA GAGAGATGAT AAAGAGATTT
1201  CTCAGGATTA TCAGGGAGAA GGATCCTGAC ATTATAGTTA CTTATAATGG
1251  AGACTCATTC GACTTCCCAT ATTTAGCGAA AAGGGCGAA AACTTGGGA
1301  TTAAATTAAC CATTGGAAGA GATGGAAGCG AGCCCAAGAT GCAGAGAATA
1351  GCGCATATGA CCGCTGTAGA AGTCAAGGGA AGAATACATT TCGACTTGTA
1401  TCATGTAATA ACAAGGACAA TAAATCTCCC AACATACACA CTAGAGGCTG
1451  TATATGAAGC AATTTTTGGA AAGCCAAAGG AGAAGGTATA CGCCGACGAG
1501  ATAGCAAAAG CCTGGGAAAG TGGAGAGAAC CTTGAGAGAG TTGCCAAATA
1551  CTCGATGGAA GATGCAAAGG CAACTTATGA ACTCGGGAAA GAATTCCTTC
1601  CAATGGAAAT TCAGCTTTCA GAGAGGCTCC TTTGGCTTTA CCGGGAGGTG
1651  GAGAGGCCCC TTTCGGCTGT CCTGGCCCAAC ATGGAGGCCA CGGGGGTGCG
1701  COTGGACGTG GCCTATCTCA GGGCCTTGTC COTGGAGGTG GCGGAGGAGA
1751  TCGCCCGCCT CGAGGCGGAG GTCTTCGCCC TGGCCGGCCA CCGCTTCAAC
1801  CTCACCTCCC GGGACCACT GGAAGGGGTC CTCTTTGACG AGCTAGGGCT
1851  TCCCGCCATC GGCAGACGG AGAAGACCGG CAAGCGCTCC ACCAGCGCCG
1901  CCGTCCCTGA GCGCCTCCGC GAGGCCCACC CCATCGTGGA GAGATCCTG
1951  CAGTACCGGG AGCTACCCAA GCTGAAGAGC ACCTACATTC ACCCCTTGCC
2001  GGACCTCATC CACCCACAGG CGGGCCGCTT CCRACCCGCG TTCACCCAGA
2051  CGGCCACGGC CACGGGCAGG CTAAGTAGCT CCGATCCCAA CCTCCAGAAC
2101  ATCCCCGTCC GCACCCCGCT TGGGCAGAGG ATCCGCGGGG CTTTCATCGC
2151  CGAGGAGGGG TGGCTATTGG TGGCCCTTGA CTATAGCCAG ATAGAGCTCA
2201  GGGTGCTGGC CCACCTCTCC GGGGACGAGA ACCTGATCCG GGTCTTCCAG
2251  GAGGGGCGGG ACATCCACAC GGGACCGGCC AGCTGGATGT TCGGCTTCCC
2301  CCGGGAGGCC GTGGACCCCC TGATGCGCCG GCGGCCAAG ACCATCAACT
2351  TCGGGGTGCT CTACGGCAGT TCGGCCACCC GCCTCTCCCA GAGCTAGACC
2401  ATCCCTTACG AGGAGGCCCA GCGCTTCATT GAGCGCTACT TTCAGAGCTT
2451  CCCCAGGGTG CGGGCTTGGG TTGGAAGAC CCTGGAGGAG GGCAGGAGGC
2501  GGGGTACGT GGAGACCTC TTCGGCGGCC GCGCTACGT GCCGACCTA

```

Abbildung 5/2
SEQ ID No.: 5

```

2551 GAGGCCCGGG TGAAGAGCGT GCGGGAGGCG GCGGAGCGCA TGGCCTTCAA
2601 CATGCCCGTC CAGGGCACCG CCGCCGACCT CATGAGCTG GCTATGGTGA
2651 AGCTCTTCCC CAGGCTGGAG GAAATGGGGG CCAGGATGCT CCTTCAGGTC
2701 CACGAAGAGC TGGTCTCGA GCGCCCAAAA GAGAGGGCGG AGGCCGTGGC
2751 CCGGCTGGCC AAGGAGGTCA TGGAGGGGGT GTATCCCTCG CCGGTGCCCC
2801 TGGAGGTGGA GGTGGGGATA GGGGAGGACT GGCTCTCCGC CAGGAGTGA

```

SEQ ID No.: 11

Aminosäuresequenz:

```

1 MRGSHHHHHH AADDDDKMRG MLFLEPKGR VLLVDGHHLA YRTTHALKGL
51 TTSRGEPVQR VYGFAKSLK ALKEDGDAVI VVEDAKAPSF RHEAYGGYKA
101 GRAPTPEDFP RQLALIKELV DDLGLARLEV PGYEADDVLA SLAKKAEKEG
151 YEVRI LTADK DLYQLSDRI HVLNPEGYLI TPANLWEKYG LRPDQWADYR
201 ALTGDESDNL PGVKGIGET ARKLEEWGS LEALLKNLDR LKPAIREKIL
251 AHMDDLKLSW DLAKVRTDLP LEVDFAKRRE PDRERLRAPL ERLEFGSELH
301 EFGLLSPRP AVVDIFETDI FFAKXYLIDK GLIPMEGEE LKILAFDIET
351 LYHEGEEFGK GPIIMISYAD ENEAKVITWR NIDLPYVEVV SSEREMIKRF
401 LRIIREKDPD IIVTYNGDSF DFPYLAKRAE KLGIKLTIGR DGSEPKMQRI
451 GDMTAVEVKG RIHEOLYHVI TRTINLPTYT LEAVYEALFG KPKEKVIYAE
501 IAKAWESGEN LERVAKYSME DAKATYELGK EFLPMEIQLS ERLLWLYREV
551 ERPLSAVLAH MEATGVRLDV AYLRLALSLEV AEEIARLEAE VFRLAGHPFN
601 LNSRDQLERV LFDELGLPAI GKTEKTGKRS TSAAVLEALR ZANPIVEKIL
651 QYRELTKLKS TYIDPLPOLI HPRTGRLHTR FNQTATATGR LSSSDPNLQN
701 IPVRTPLQOR IRRAFIASEG WLLVALDYSQ IELRVLANLS GDNELIRVFQ
751 EGRDIHTETA SWMFGVPREA VDFLMRRPAK TINFGVLYGM SAHRLSQELA
801 IPYEEAQAFI ERYFQSFPKV RANIEKTLEE GRARGYVETL FGRARYVPDL
851 EARVKSVREA AERMAFNMPV QGTAADLMKL AMVKLFPRLE EMGARMLLOV
901 HDELVLAPK ERAEAVARLA KEVMEGVYPL AVPLEVEVGI GEDWLSAKE*

```

Abbildung 6/1
SEQ ID No.: 6

DNA-Sequenz:

```

1   ATGAGGGGCT CGCATCACCA TCACCATCAC GCTGCTGACC ATGACGATAA
51  AATGAGGGGC ATGCTACCGC TATTTGAGCC CAAGGGCCCG GTCTCTCTGG
101 TCGACGGCCA CCACCTGGCC TACCGCACCT TCQACGCCCT GAGGGCCTC
151 ACCACCAGCC GGGGGGAGCC GGTGCAGGCC GTCTACGGCT TCGCCPAGAG
201 CCTCTCAAG GCGCTCAAGG AGGACGGGGG CGCGGTGATC GTGCTCTTTG
251 ACGCCAGGC CCGCTCCTTC CGCCACGAGG CCTACGGGGG GTACAAGGCC
301 GGCCGGGGCC CCACGGCCGA GGACTTTCCC CGGCAACTCG CCCTCATCAA
351 GGAGCTGGTG GACCTCCTGG GGCTGGCGCG CCTCGAGGTC CCGGGCTACG
401 AGGCGGACGA CGTCTTGCC AGCCTGGCCA AGAGGGCGGA AAAGGAGGGC
451 TACGAGGTCC GCATCCTCAC CGCCGACAAA GACCTTTACC AGCTCCTTTC
501 CGAQCQCATC CAGCTCCTCC ACCCGAGGGG GTACCTCATC ACCCGGCCCT
551 GGCTTTGGGA AAGTACGGC CTGAGGCCCG ACCAGTGGGC CGACTACCGG
601 GCGCTGACCG GGGACGAGTC CCAACACTTT CCGGGGGTCA AGGGCATCGG
651 GGAGAGACG GCGAGGAAGC TTCTGGAGGA GTGGGGGAGC CTGGAAGGCC
701 TCCTCAAGAA CCTGGACCGG CTGAAGCCCG CCATCCGGGA GAAGATCCTG
751 GCCCACATGG ACGATCTGAA GCTCTCCTGG GACCTGGCCA AGSTGCCGAC
801 CGACCTGCCC CTGGAGGTGG ACTTCGCCCA AAGGCGGGAG CCCGACCGGG
851 AGAGGCTTAG GGCCTTTCTG GAGAGGCTTG AATTITGGAG CCTCTCCAC
901 GAGTTCGGCC TTCTGGAAAG CCCCCTTAGA GAACATCCAG CAGTTGTGGA
951 CATCTTCGAA TACGATATTC CATTTGCAAA GAGATACCTC ATCGACAAAG
1001 GCCTAATACC AATGGAGGGG GAAGAAGAGC TAAAGATTCT TGCTTCGAT
1051 ATAGAAACCC TCTATCACGA AGGAGAAGAG TTTGGAAAG GCCCAATTAT
1101 AATGATTAGT TATGCAGATG AAAATGAAGC AAAGGTGATT ACTTGGAAA
1151 ACATAGATCT TCCATACOTT GAGGTTGTAT CAAGCGAGAG AGAGATGATA
1201 AAGAGATTTT TCAGGATTAT CAGGAGAAAG GATCCTGACA TTATAGTTAC
1251 TTATAATGGA GACTCATTCG ACTTCCCATTA TTTAGCGAAA AGGGCAGAAA
1301 AACTTGGGAT TAAATTAACC ATTGGAAGAG ATGGAAGCGA GCCCAGATG
1351 CAGAGATAG GCGATATGAC GGCTGTAGAA GTCAAGGGGA GAATACATTT
1401 CGACTTGTAT CATGTAATAA CAAGGACAAAT AAATCTCCA ACATACACAC
1451 TAGAGGCTGT ATATGAAGCA ATTTTGGAA AGCCAAAGGA GAAGTATAC
1501 GCGGACGAGA TAGCAAAGC CTGGGAAAGT GGAGAGAACC TTGAGAGAT
1551 TGCCAAATAC TCGATGGAAG ATGCAAAGGC AACTTATGAA CTCGGGAAG
1601 AATTCCTTCC AATGGAAATT CAGCTTTCAA GATTAGTTGG ACAACCTTTA
1651 TGGGATGTTT CAAGGTCAAG CACAGGGAAC CTTGTAGAGT GGTTCCTTACT
1701 TAGGAAAGCC TACGAAAGAA ACGAAGTAGC TCCAAACAAG CCAAGTGAAG
1751 AGGAGTATCA AAGAAGGCTC ACGGAGAGCT ACACAGGTGG ATTCGTGCGC
1801 CTGGACGTGG CCTATCTCAG GGCCTTGTCC CTGGAGGTGG CCGAGGAGAT
1851 CGCCCGCCTC GAGGCCGAGG TCTTCGCGCT GGCCGGCCAC CCCTTCAACC
1901 TCAACTCCCG GGACCAGCTG GAAAGGGTCC TCTTTGACGA GCTAGGGCTT
1951 CCGGCCATCG GCRAGACGGA GAGACCGGC AAGCGCTCCA CCAGCGCCGC
2001 CGTCTTGAG GCGCTCCGCG AGGCCCACCC CATCGTGGAG AAGATCCTGC
2051 ASTRCCGGGA GCTCACCAAG CTGAAGAGCA COTACATTEA CCCCTTGGCG
2101 GACCTCATCC ACCCCAGGAC GGGCCGCTC CACACCGGCT TCAACCAGAC
2151 GGCCACGGCC ACGGCCAGGC TAAGTAGCTC CGATCCCAAC CTCAGACACA
2201 TCCCCGTCCG CACCCCGCTT GGGCAGAGGA TCCGCCGGGC CTTTCATCGC
2251 GAGGAGGGGT GGCTATTGGT GGCCCTGGAC TATAGCCAGA TAGAGCTCAG
2301 GGTGCTEGCC CACCTCTCCG GCGACGAGAA CCTGATCCGG GTCTTCCAGG
2351 AGGGGCGGGA CATCCACAGC GAGACCGCCA GCTGGATGTT CGGCTCCCCC
2401 CGGGAGGCGG TGGACCCCGT GATGCGCCCG GCGGCAAGA CCATCAACTT
2451 CGGGGTCCCT TACGGCATGT CGGCCACCG CCTCTCCAG GAGCTAGCCA
2501 TCCCTTACGA GGAGGCCAG GCCTTCATTG AGCGTACTT TCAGAGCTTC

```

Abbildung 6/2
SEQ ID No.: 6

```

2551 CCCAAGGTGC GGGCCTGGAT TGAGAGAGACC CTGGAGGAGG GCAGGAGGGG
2601 GGGGTACGTG GAGACCTCT TGGCCGCGG CCGCTACGTG CCAGACCTAG
2651 AGGCCCCGGT GAAGAGCGTG CGGGAGGCGG CCGAGCGCAT GGCCTTCAAC
2701 ATGCCCGTCC AGGGCACCGC CGCCGACCTC ATGAGGCTGG CTATGGGTGAA
2751 GCTCTTCCCC AGGCTGGAGG AAATGGGGGC CAGGATGCTC CTTCAGGTCC
2801 ACGACGAGCT GGTCTCGAG GCCCCAAAG AGAGGGCGGA GCGCGTGGCC
2851 CGGCTGGCCA AGGAGGTCAT GGAGGGGGTG TATCCCCTGG CCGTGCCCTT
2901 GGAGGTGGAG GTGGGGATAG GGGAGGACTG GCTCTCCGCC AAGGAGTGA
  
```

SEQ ID No.: 12
Aminosäuresequenz:

```

1  MRGSHHHHHH AADDODKMRG MLPLFEPKGR VLLVDGHHLA YRTFHALKGL
51  TTSRGEPVQA VYGFAXSLK ALKEDGDAVI VVFDKAPSF RHEAYCGYKA
101 GRAPTPEDFP RQLALIKELV DLLGLARLEV PGVEADDVLA SLAKKAEKEG
151 YEVRILTADK DLYQLLSMRI HVLNPEGYLI TPANLWEKYG LRPDQWADYR
201 ALTGDESDNL PGVKGIGECT ARKLLBENGW LEALLKNLDR LKPAIREKIL
251 AHMDDLKLSW DLAKVRTDLP LEVDFAKARE PDRENLR AFL ERLEFGSLH
301 EFGLLESFVR EEPAVVDIFE YDIEFAKRYL IDKGLIFMEG ESELKILAFD
351 IETLYEAGEE FGKGFIMIS YADENEAKVI TWKNIDLPYV EYVSSEREMI
401 KRFLRIIREK DFDIIVTYNG DDFDFFYLAK RAENLGIRLT IGRDGSSEPKM
451 QRIGDMTAVE VNGRIHFDLY HVITRTINLP TYTLEAVYEA IFGKPKKQVY
501 ADEIAKAWES GENLERVAKY SEDAKATYE LGKEFLPMET QLSRLVGGPL
551 WDVSRSTGN LVEWELLRKA YERNEVAFNE PSEEEYQRL RESYTGGFVR
601 LDVAYLRALS LEVAEEIARL EAEVTRLAGH PFNLNSRDQL ERVLFDELGL
651 PAIGKTEKTG KRSTSAAVLE ALREAHPIVE KILQYRELTK LKSTYIDPLP
701 DLIHPTGRL HTRFNQTATA TGRLSDDPN LQNI PVRTPL GQRIRRAFIA
751 EEWLLVALD YSQIELRVLA HLGDENLIR VFQEGRDIHT ETASWMFGVP
801 REAVDPLMR AAKTINFCVL YGMSAHLRSL ELAIPYEEAQ AFIERYFQSF
851 PKVRAWIEKT LEEGRRRGYV ETLFGRRRYV PDLEARVKSV REAAERMAFN
901 MPVQGTADL MKLAMVKLFP RLEEMGARM LQVHDELVL EAPKERAEAVA
951 RLAKVMEGV YFLAVPLEVE VGIGEDWLSA KE*
  
```

Abbildung 7

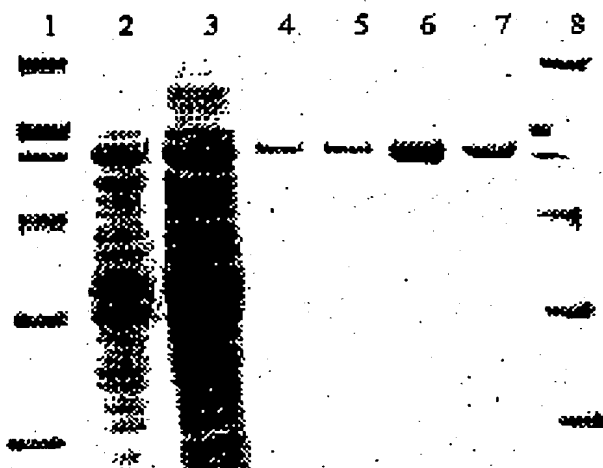


Abbildung 8

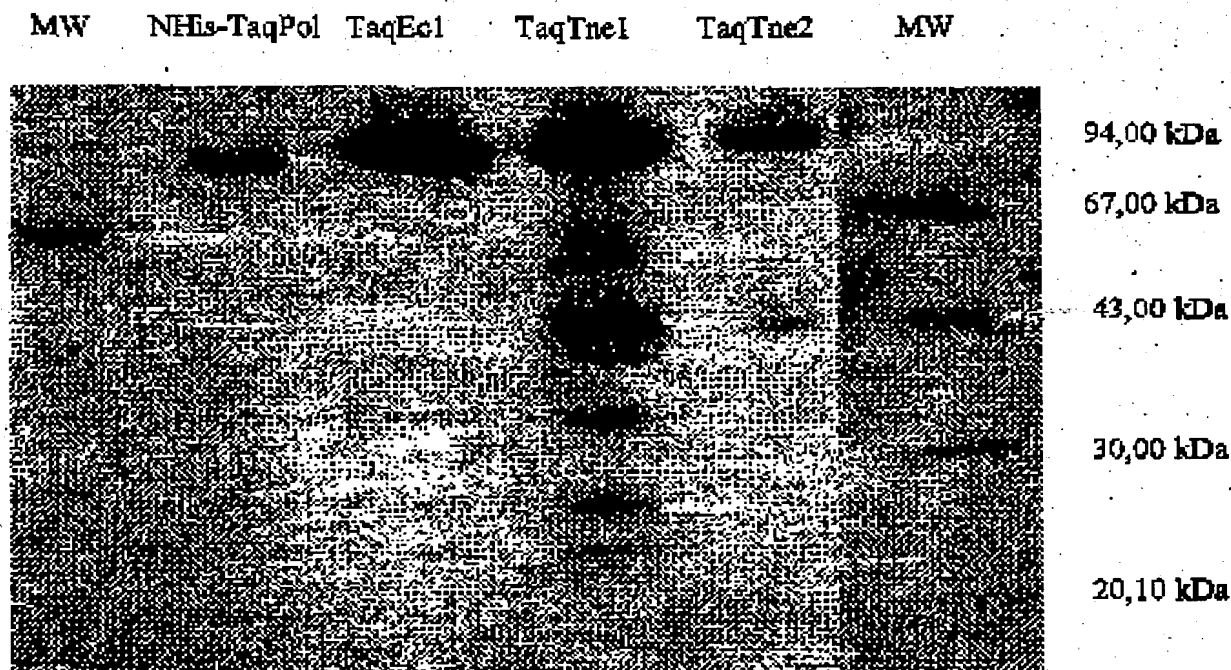


Abbildung 9

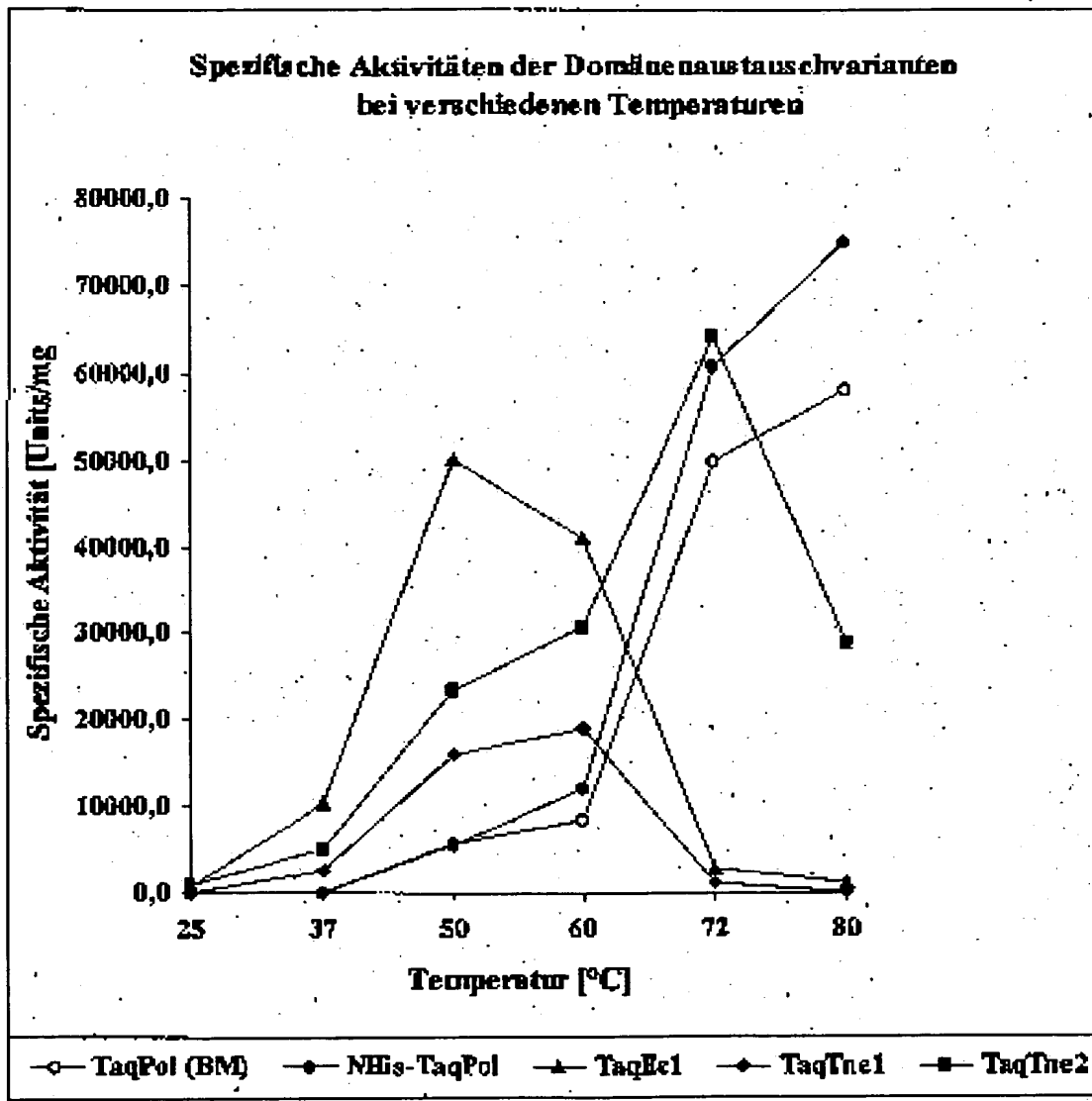


Abbildung 11

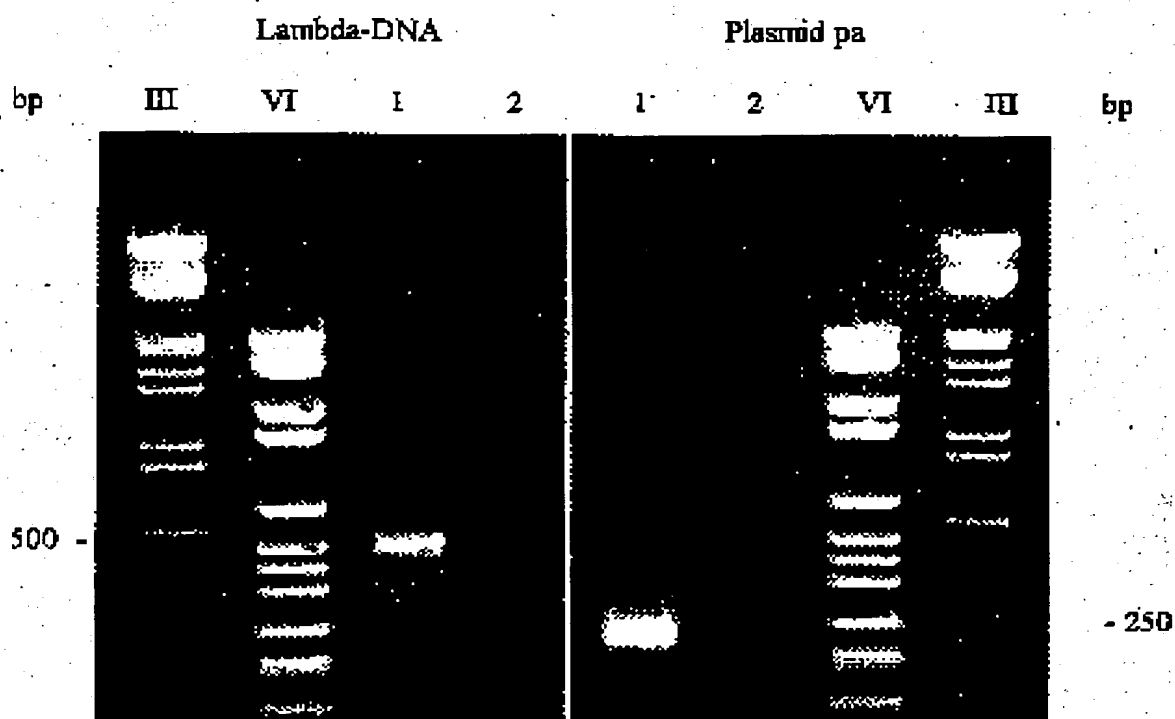


Abbildung 12

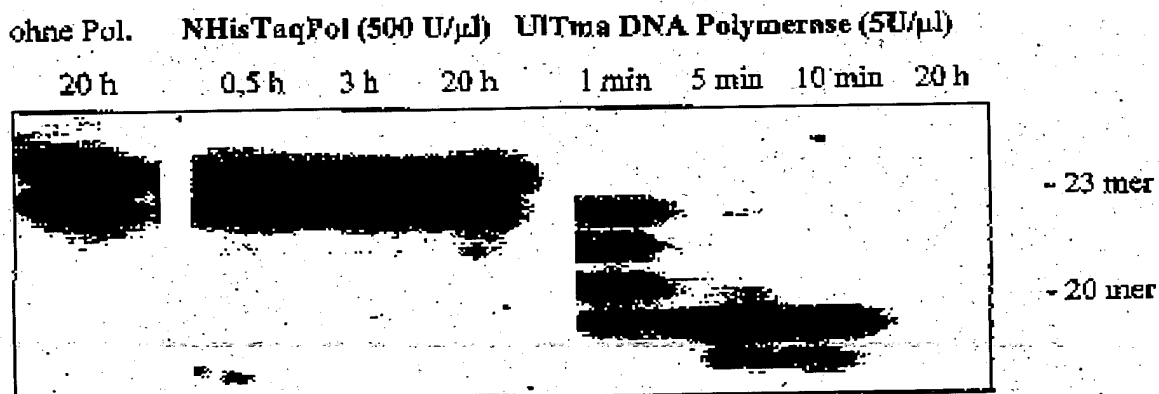


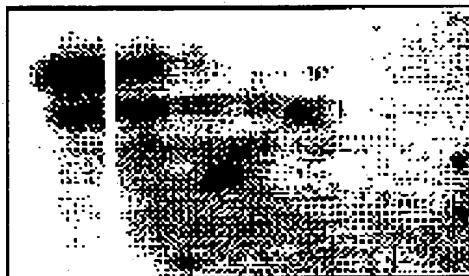
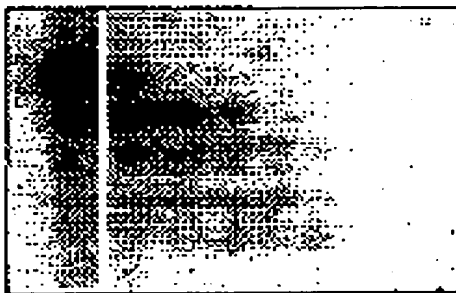
Abbildung 13

ohne Pol. TaqEcl (500 U/ μ l)

ohne Pol. TaqEcl (500 U/ μ l)

600 15 30 45 60 90 180 600 min

600 15 30 45 60 90 180 600 min



- 23 mer

- 20 mer

Abbildung 14

M1/P1 M1/P1 M1/P2 M1/P3

- + - + - +

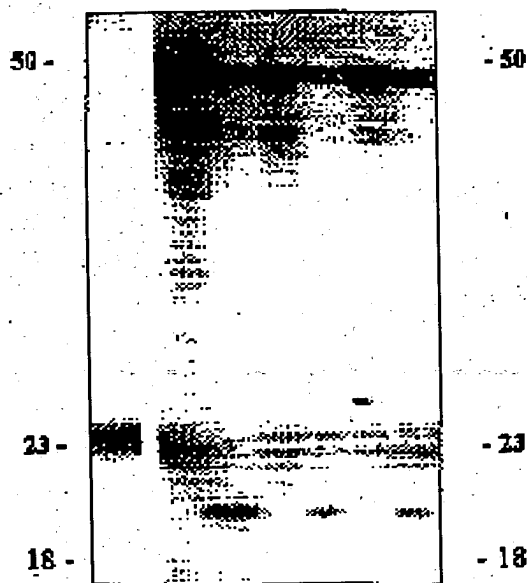


Abbildung 15

Abbau von Primern am 3'-Ende (3'-5' exonuclease assay).

und

Korrektur von 3'-mismatched Primern und deren Verlängerung (3'-mismatch primer correction assay)

Abbau Verlängerung

EcoRI

5' Dig -GG-ATC-CCA-ITG-CCC-AGG-GAA-TTC-3'

matched Primer P1 (23mer)

3'-
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
CC-TAG-GGT-AAC-GGG-TCC-CIT-AAG-AAA-ACT-AAA-ATA-TTT-CAA-TGA-AAT-CAC-5' Matrize (50mer)

5' Dig T P2 (23mer)
5' Dig G P3 (23mer)

mismatched Primer

Abbildung 16

